

Aus der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik „Otto Körner“
der Universität Rostock

Direktor : Professor Dr. med. H. W. Pau

**Ergebnisse der Langzeit-pH-Metrie von 545 Patienten unter besonderer
Berücksichtigung kritischer Auswertungsmaßstäbe**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von

Axel Schlottmann
aus Rostock

Rostock, 2006

urn:nbn:de:gbv:28-diss2008-0026-7

Für Johanne und Julius

I Inhaltsverzeichnis	Seite
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	IX
Abkürzungsverzeichnis	XI
1. Einleitung	1
1.1 Historischer Überblick	1
1.2 Die gastroösophageale Refluxkrankheit und refluxassoziierte extraösophageale Symptome und Erkrankungen	4
1.2.1 Physiologische und pathophysiologische Grundlagen der gastroösophagealen Refluxkrankheit	4
1.2.2 Differentialdiagnostik der gastroösophagealen Refluxkrankheit und diagnostische Methoden	7
1.2.3 Refluxassoziierte extraösophageale Symptome und Erkrankungen	8
1.3 Problemstellung	15
2. Patienten und Methoden	17
2.1 Patienten	17
2.2 Methoden	21
2.2.1 Durchführung der Messung und Auswertung der Messprotokolle	21
2.2.2 Funktionsweise der Messsonde	25
2.2.3 Funktionsweise der Auswertungssoftware	26
2.2.4 Definition des Refluxereignisses für die vorliegende Arbeit	32
2.2.5 Der Refluxwert	33
2.2.6 Statistische Auswertung	34
3. Ergebnisse	35
3.1 Patientenkollektiv Gruppe A	35
3.1.1 Die Messergebnisse der Langzeit-pH-Metrie von 545 Patienten	35

3.1.2 Der Refluxwert als score der Langzeit-pH-Metrie im Vergleich mit anderen Messwerten	52
3.1.3 Untersuchungen der Zusammenhänge zwischen einzelnen Messparametern	55
3.1.4 Reflux bei Frauen und Männern	61
3.1.5 Reflux und Alter der Patienten	64
3.1.6 Reflux in liegender Position	66
3.1.7 Vergleich der Messwerte in Hypopharynx und Ösophagus	70
3.2 Patientenkollektiv Gruppe B	72
3.2.1 Zusammenhang zwischen ermittelten Messergebnissen und einzelnen Symptomen	73
3.2.2 Zusammenhang zwischen Symptomen und Refluxwert	81
3.2.3 Zusammenhang zwischen Refluxwerten und der Angabe von Sodbrennen	82
3.2.4 Zusammenhang zwischen Refluxwert und Nikotinkonsum	87
3.2.5 Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und angegebenen Symptomen	89
4. Diskussion	90
4.1 Diskussion methodischer und konzeptioneller Aspekte	90
4.2 Diskussion der Messergebnisse in der Gesamtgruppe (Gruppe A)	96
4.3 Diskussion der Messergebnisse unter besonderer Berücksichtigung der Anwendung des Refluxwertes als score der Langzeit-pH-Metrie und Fehlerbetrachtungen	99
4.3.1 Anwendbarkeit anderer scores	101
4.3.2 Fehlerbetrachtung	103
4.3.3 Einfluss von Fraktionszeit _{pH<4} und Refluxindex auf den Refluxwert	106
4.3.4 Reflux während der Mahlzeitenperioden	107
4.3.5 Reflux bei Frauen und Männern sowie in Abhängigkeit vom Alter der Patienten	108
4.3.6 Refluxepisoden in liegender Position	108
4.3.7 Zusammenhang der Messwerte im Ösophagus und Hypopharynx	110

4.4 Diskussion von Zusammenhängen zwischen Messergebnissen und Symptomen (Gruppe B)	111
4.4.1 Zusammenhang zwischen Reflux und extraösophagealen Symptomen	111
4.4.2 Zusammenhang zwischen Reflux und Sodbrennen	113
4.4.3 Einfluss des Rauchen auf Sodbrennen und Reflux	115
5. Zusammenfassung	116
6. Literaturverzeichnis	118
7. Thesen	131
II Anhang	XII

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Geschlechtsverteilung der Patienten in Gruppe A (n=545)	19
Abbildung 2	Geschlechtsbezogene Altersverteilung der Patienten in Gruppe A (n=545)	19
Abbildung 3	Geschlechtsverteilung der Patienten in Gruppe B (n=114)	20
Abbildung 4	Geschlechtsbezogene Altersverteilung der Patienten in Gruppe B (n=114)	20
Abbildung 5	Positionierte Sonde mit sichtbarer Markierung und proximalem Messfühler	21
Abbildung 6	Digitrapper MK III Firma Synectics Medical AB mit dreikanaliger Messsonde	22
Abbildung 7	Definition einer Refluxepisode (aus EsopHogram Software Reference Manual)	27
Abbildung 8	Definition der Säurerefluxfläche (aus EsopHogram Software Reference Manual)	29
Abbildung 9	Formel zur Berechnung des Refluxwertes	33
Abbildung 10	Häufigkeitsverteilung für die Gesamtmessdauer im Hypopharynx in der Gruppe A (n=545)	36
Abbildung 11	Anteil der Patienten (239 von 545) mit Refluxepisoden bis in den Hypopharynx	37
Abbildung 12	Anteil der Patienten (498 von 545) mit Refluxepisoden bis in den Ösophagus	37
Abbildung 13	Anteil der refluxpositiven Patienten mit Refluxepisoden in liegender Position im Hypopharynx und Ösophagus	38
Abbildung 14	Verteilung der DeMeester-Werte (Ösophagus) aller Patienten in aufsteigender Ordnung unter Angabe des pathologischen DeMeester-Scores von 14,72	46
Abbildung 15	Anteil der Patienten mit positivem Refluxwert im Hypopharynx (n=228)	48
Abbildung 16	Anteil der Patienten mit positivem Refluxwert im Ösophagus (n=498)	49

Abbildung 17	Histogramme der empirischen Verteilungen der Refluxwerte im Hypopharynx (links) und Ösophagus (rechts)	50
Abbildung 18	Verteilung der Refluxwerte im Hypopharynx (n=545). 95% aller Werte liegen unterhalb des Grenzwertes von 7,25	51
Abbildung 19	Histogramm der Verteilung der Refluxwerte > 7,25 im Hypopharynx	51
Abbildung 20	Scatterplott: geringe Korrelation zwischen Säurerefluxflächenindex der Mahlzeitenperiode und Säurerefluxflächenindex aufrecht ($r^2=0,4$) für die Messung im Hypopharynx	54
Abbildung 21	Scatterplott: kein Zusammenhang zwischen Säurerefluxflächenindex der Mahlzeitenperiode und Refluxwert im Hypopharynx	54
Abbildung 22	Scatterplots: für die Messungen im Ösophagus kein Zusammenhang zwischen Säurerefluxflächenindex der Mahlzeitenperiode und Säurerefluxflächenindex in aufrechter Position (links) bzw. Refluxwert (rechts)	54
Abbildung 23	Scatterplott: Korrelation zwischen dem Refluxwert und der Fraktionszeit _{pH<4} ges.-Mahlz. im Hypopharynx ($r^2=0,88$, $p<0,01$)	58
Abbildung 24	Scatterplott: kein Zusammenhang zwischen Refluxwert und Refluxindex ges.-Mahlz. im Hypopharynx	58
Abbildung 25	Scatterplott: kein Zusammen-hang zwischen Refluxwert und Fraktionszeit _{pH<4} ges.-Mahlz. im Ösophagus	58
Abbildung 26	Scatterplott: kein Zusammenhang zwischen Refluxwert und Refluxindex ges.-Mahlz. im Ösophagus	58
Abbildung 27	Scatterplott Hypopharynx: geringe Korrelation zwischen DeMeester-Score und Refluxwert ($r^2=0,52$)	60
Abbildung 28	Scatterplott Hypopharynx: Korrelation von DeMeester-Score und Säurerefluxflächenindex (mit Mahlzeitenperiode) ($r^2=0,82$ $p<0,0001$)	60
Abbildung 29	Scatterplott: Korrelation von DeMeester-Score im Ösophagus und Refluxwert im Ösophagus ($r^2=0,87$, $p<0,0001$)	60

Abbildung 30 Scatterplott: Korrelation von DeMeester-Score im Ösophagus und Säurerefluxflächenindex (mit Mahlzeitenperiode) im Ösophagus ($r^2=0,89$, $p<0,0001$)	60
Abbildung 31 Scatterplots: Korrelation von Refluxwert und Fraktionszeit _{pH<4} gesamt-Mahlzeit im Hypopharynx bei Frauen ($r^2=0,81$, $p<0,01$) (links) und bei Männern ($r^2=0,90$, $p<0,01$) (rechts)	62
Abbildung 32 Scatterplots: kein Zusammenhang zwischen Refluxwert und Refluxindex gesamt-Mahlzeit im Hypopharynx bei Frauen (links) und bei Männern (rechts)	62
Abbildung 33 Scatterplots: kein Zusammenhang zwischen Refluxwert und Fraktionszeit _{pH<4} gesamt-Mahlzeit im Ösophagus bei Frauen (links) und bei Männern (rechts)	63
Abbildung 34 Scatterplots: kein Zusammenhang zwischen Refluxwert und Refluxindex gesamt-Mahlzeit im Ösophagus bei Frauen (links) und bei Männern (rechts)	63
Abbildung 35 Refluxwerte im Hypopharynx und Ösophagus in den Altersgruppen	64
Abbildung 36 DeMeester-Werte im Hypopharynx und Ösophagus in den Altersgruppen	64
Abbildung 37 Refluxwerte im Hypopharynx in den Altersgruppen geschlechtsspezifisch	65
Abbildung 38 Refluxwerte im Ösophagus in den Altersgruppen geschlechtsspezifisch	65
Abbildung 39 Scatterplott: signifikante Korrelation zwischen Säurerefluxflächenindex und Fraktionszeit _{pH<4} im Hypopharynx in liegender Position ($r^2=0,80$, $p<0,01$)	69
Abbildung 40 Scatterplott: kein Zusammenhang zwischen Säurerefluxflächenindex und Refluxindex im Hypopharynx in liegender Position	69
Abbildung 41 Scatterplott: signifikante Korrelation zwischen Säurerefluxflächenindex und Fraktionszeit _{pH<4} im Ösophagus in liegender Position ($r^2=0,899$, $p<0,01$)	69

Abbildung 42 Scatterplott: kein Zusammenhang zwischen Säurerefluxflächenindex und Refluxindex im Ösophagus in liegender Position	69
Abbildung 43 Scatterplott: kein Zusammenhang zwischen Refluxwert im Ösophagus und Hypopharynx	71
Abbildung 44 Scatterplott: geringe Korrelation ($r^2=0,48$) zwischen Refluxindex gesamt-Mahlzeit im Ösophagus und Hypopharynx	71
Abbildung 45 Scatterplott: kein Zusammenhang zwischen Fraktionszeit _{pH<4} gesamt-Mahlzeit im Ösophagus und Hypopharynx	71
Abbildung 46 Scatterplott: kein Zusammenhang zwischen DeMeester- Score im Ösophagus und Hypopharynx	71
Abbildung 47 Auftreten der einzelnen Symptomqualitäten in den verschiedenen Patientengruppen	80
Abbildung 48 Angabe der Häufigkeit des Auftretens von Sodbrennen durch die Patienten der Gruppe B	82
Abbildung 49 Anteil der Patienten mit und ohne Sodbrennen in den Gruppen der refluxpositiven und refluxnegativen Patienten für Hypopharynx und Ösophagus	83
Abbildung 50 Refluxwerte im Hypopharynx bei Patienten mit und ohne Sodbrennen	85
Abbildung 51 Refluxwerte im Ösophagus bei Patienten mit und ohne Sodbrennen	85
Abbildung 52 Refluxwerte im Hypopharynx in den Patientengruppen mit zu-nehmender Häufigkeit des Sodbrennens	86
Abbildung 53 Refluxwerte im Ösophagus in den Patientengruppen mit zu- nehmender Häufigkeit des Sodbrennens	86
Abbildung 54 Signifikanter Unterschied der Refluxwerte im Hypopharynx in der Gruppe der Nichtraucher und Raucher ($p<0,026$)	88
Abbildung 55 Refluxwerte im Ösophagus in der Gruppe der Nichtraucher und Raucher	88
Abbildung 56 Deskriptive Statistik: Perzentile der Verteilung der Refluxwerte im Hypopharynx	XII

Abbildung 57 Kreuztabelle: Es lässt sich kein signifikantes Vorkommen von Sodbrennen bei Patienten mit Refluxwerten ≥ 0 oder > 0 zeigen.	XII
Abbildung 58 Kreuztabelle: Es haben signifikant mehr Raucher Sodbrennen als Nichtraucher ($p=0,042$).	XII
Abbildung 59 Kreuztabelle: Es haben signifikant mehr Raucher Refluxwerte > 0 als Nichtraucher ($p=0,014$).	XII
Abbildung 60 Numerischer Analysebericht der Langzeit pH-Metrie (Darstellung der Messergebnisse im Hypopharynx)	XIII
Abbildung 61 Grafische Darstellung der Langzeit pH-Metrie Zeitfenster 24h (Mahlzeitenperioden markiert)	XIII
Abbildung 62 Darstellung von Pseudorefluxen, ausgelöst durch Nahrungsaufnahme im Selbstversuch	XIV
Abbildung 63 Aufzeichnung der pH-Metrie, Beispiel: 5 Refluxepisoden, Messdauer $_{pH<4}$ $= 0$ im Hypopharynx, dargestelltes Zeitfenster: 2 min	XV
Abbildung 64 Aufzeichnung der pH-Metrie, Beispiel: zwei Refluxepisoden, Refluxwert $= 0$ im Hypopharynx, dargestelltes Zeitfenster: 1 min	XV
Abbildung 65 Aufzeichnung der pH-Metrie, Beispiel: Anzahl Refluxepisoden $= 0$, Refluxwert > 0 im Hypopharynx, dargestelltes Zeitfenster: 2 min	XVI
Abbildung 66 Aufzeichnung der pH-Metrie, Beispiel: Refluxwert im Ösophagus $= 0$, im Hypopharynx > 0 , dargestelltes Zeitfenster: 15 min	XVI
Abbildung 67 Aufzeichnung eines Pseudorefluxes, der pH-Abfall beginnt im Hypopharynx	XVII
Abbildung 68 Aufzeichnung eines technischen Artefaktes im Zeitfenster 5 min	XVII
Abbildung 69 Aufzeichnung einer Refluxepisode im Zeitfenster 5 min	XVIII
Abbildung 70 Aufzeichnung einer Refluxepisode mit gleichzeitigem pH-Abfall im Hypopharynx und Ösophagus aber größerer Amplitude und längerer Dauer im Ösophagus	XVIII

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Erste Berichte in der HNO-Literatur, in denen dem gastroösophagealen Reflux eine ursächliche Rolle zugesprochen wird (nach Koufman in [89])	2
Tabelle 2	Refluxassoziierte Symptome im HNO Fachgebiet (nach Vaezi in [139])	8
Tabelle 3	Refluxassoziierte Befunde im HNO Fachgebiet (nach Vaezi in [139])	8
Tabelle 4	Dauer der Messintervalle	35
Tabelle 5	Anzahl der Refluxepisoden im Hypopharynx und Ösophagus in den Messintervallen	39
Tabelle 6	Refluxepisoden je Stunde (Refluxindex) im Hypopharynx und Ösophagus in den Messintervallen	40
Tabelle 7	Messdauer _{pH<4} in den Messintervallen	41
Tabelle 8	Durchschnittliche Dauer einer Refluxepisode im Hypopharynx und Ösophagus	42
Tabelle 9	Durchschnittliche Fraktionszeit _{pH<4} in den Messperioden in Hypopharynx und Ösophagus	43
Tabelle 10	Durchschnittliche Säurerefluxfläche in den Messperioden in Hypopharynx und Ösophagus	44
Tabelle 11	Säurerefluxflächenindex in den Messperioden	45
Tabelle 12	Durchschnittlicher DeMeester-Score im Hypopharynx und Ösophagus	47
Tabelle 13	Mittlere Refluxwerte im Hypopharynx und Ösophagus	49
Tabelle 14	Mittelwerte verschiedener Messparameter für die gesamte Messung	52
Tabelle 15	Refluxwert bei Frauen und Männern	61
Tabelle 16	Verhältnis Messdauer _{pH<4} Hypopharynx / Ösophagus in aufrechter und liegender Position	67
Tabelle 17	Verhältnis Refluxfläche Hypopharynx / Ösophagus in aufrechter und liegender Position	67

Tabelle 18	Verhältnis Anzahl der Refluxepisoden Hypopharynx / Ösophagus in aufrechter und liegender Position	67
Tabelle 19	Gegenüberstellung der Refluxwerte in Gruppe A und Gruppe B	72
Tabelle 20	Angaben zu Symptomen in der Gruppe B	73
Tabelle 21	Angaben zu Symptomen bei Patienten mit Refluxwert >0, Refluxwert $\geq 1,9$ und Refluxwert =0 im Hypopharynx (Die Angaben in der Gesamtgruppe B sind gegenübergestellt.)	75
Tabelle 22	Angaben zu Symptomen bei Patienten mit Refluxwert >0 und Refluxwert =0 im Ösophagus (Die Angaben in der Gesamtgruppe sind gegenübergestellt.)	76
Tabelle 23	Symptome bei Patienten mit pathologischem und nicht pathologischem DeMeester-Score im Ösophagus (Die Angaben in der Gesamtgruppe sind gegenübergestellt.)	77
Tabelle 24	Symptome bei Patienten mit Reflux in liegender Position im Hypopharynx (Die Angaben in der Gesamtgruppe sind gegenübergestellt.)	78
Tabelle 25	Symptome bei Patienten mit hohen und niedrigen Säurerefluxflächen während der Mahlzeiten im Hypopharynx (Die Angaben in der Gesamtgruppe sind gegenübergestellt.)	79
Tabelle 26	Refluxwerte in den Patientengruppen entsprechend der Angabe von Symptomen	81
Tabelle 27	Mittlere Refluxwerte in den Gruppen mit und ohne Sodbrennen	84
Tabelle 28	Refluxwerte in den Gruppen zunehmender Häufigkeit des Sodbrennens	86
Tabelle 29	Mittlere Refluxwerte in den Gruppen Raucher und Nichtraucher	87
Tabelle 30	Anteil der Patienten mit einzelnen Symptomen in der Gruppe der Raucher und der Gruppe der Nichtraucher	89
Tabelle 31	Gastropharyngealer Reflux, Vergleich mit anderen Autoren (*nur sog. pathologische Reflux, Erläuterung im Text)	97
Tabelle 32	Gastropharyngealer Reflux (Refluxzahl>0) bei gesunden Probanden, Vergleich mit anderen Autoren (*Erläuterung im Text)	98
Tabelle 33	Aufgenommene Nahrungsmittel und deren zeitliche Zuordnung im Selbstversuch	XIV

Abkürzungsverzeichnis

α	Irrtumswahrscheinlichkeit
Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
et al.	et alii
GERD	gastroesophageal reflux disease
ges.	gesamt
h	Stunde
Mahlz.	Mahlzeit
mm	Millimeter
min	Minute
Min-Max	Bereich zwischen minimalem und maximalem Messwert
n	Anzahl
o.g.	oben genannt
p	Signifikanzwert p
pH	pondus Hydrogenii
RAI	Reflux Area Index
r	Korrelationskoeffizient
r^2	Bestimmtheitsmaß
sec	Sekunde
sog.	sogenannt
Stabw	Standardabweichung
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

Eine erhebliche Anzahl von Patienten in der HNO-ärztlichen Praxis klagt über Beschwerden wie Missempfindungen im Halsbereich, Globusgefühl, Reizhusten, Heiserkeit und Halsschmerzen. Sind diese Symptome nicht auf den ersten Blick durch entsprechende Befunde objektivierbar, ist die Suche nach der Ursache oft langwierig und bleibt gelegentlich erfolglos.

In der Literatur gibt es mittlerweile zahlreiche Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang der genannten Symptome im HNO-Bereich oder pulmonalen Störungen mit dem Auftreten von gastroösophagealem oder -pharyngealem Reflux [14,40,54,67,77,89,108].

1.1 Historischer Überblick

Spekulationen über eine mögliche Assoziation der Refluxkrankheit mit bronchopulmonalen Erkrankungen gab es bereits Ende des 19. Jahrhunderts. So beschrieb Mermod 1887 erstmals eine chronische Bronchitis bei einem Patienten mit einer Refluxsymptomatik [100].

Ein großer Fortschritt für die Erforschung refluxassoziierter Erkrankungen war die Anwendung des Ösophagoscops 1890 durch Chevalier Jackson [66]. Meltzer beschrieb 1899 erstmals die Peristaltik des Ösophagus [99]. Tileston [134] (1906), Mosher [106] (1921) und Jackson [65] (1922) berichteten über endoskopisch erhobene pathologische Befunde des Ösophagus wie Strikturen und Ulzerationen, brachten diese aber noch nicht in einen möglichen ursächlichen Zusammenhang mit Reflux von Mageninhalt.

1935 beschrieb Winkelstein fünf Patienten, für deren retrosternale Beschwerden er klinische Befunde einer Ösophagitis verantwortlich machte und bei denen er mit einer Antirefluxtherapie entsprechende Erfolge erzielte [152]. Mit der Einführung der modernen Manometrie durch Fyke et al. [43] (1956) und Ingelfinger [62] (1958) erlangte die funktionelle Diagnostik des Ösophagus eine größere Bedeutung.

Als ab 1962 das flexible fiberoptische Ösophagoskop eingesetzt wurde [15,94,95], verlagerte sich die Diagnostik aus dem Operationssaal heraus in die gastroenterologischen Ambulanzen.

1958 beschrieben Bernstein und Baker den Säureperfusionstest (Bernstein-Test) [10]. In den 60-er Jahren wurde die Langzeit-pH-Metrie des Ösophagus entwickelt [101,130] und damit in den folgenden Jahren neue Einblicke in die Pathophysiologie der gastroösophagealen Refluxkrankheit ermöglicht [29,30,35,152].

Die diagnostischen Methoden wie Manometrie des Ösophagus, flexible Endoskopie und pH-Metrie lagen in den Händen der Gastroenterologen. Hierdurch erklärt sich für Koufman, dass sich das Interesse der Forschung zunächst auf die gastroösophageale Erkrankung selbst bezog [89].

Nur vereinzelt wurde bis zum Ende der 80-er Jahre über Befunde und Symptome aus dem Gebiet der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde berichtet, für die ein gastroösophagealer Reflux als Ursache vermutet wurde.

Tabelle 1 Erste Berichte in der HNO-Literatur, in denen dem gastroösophagealen Reflux eine ursächliche Rolle zugesprochen wird (nach Koufman in [89])

Erkrankung	Autor	Jahr
Kontaktulkus und –granulom	J.Cherry	1968
Globus pharyngeus	K.Malcomson	1968
	J.Delahunty	1970
Zenker Divertikel	J.Delahunty	1971
Laryngitis posterior (Pachydermie)	J.Delahunty	1972
verschiedene Symptome:	P.Chodosh	1977
Heiserkeit, Dysphagie, Otalgie, chronischer Husten und	P.Ward	1982
Laryngospasmus		
Aspirationspneumonie	B.Fearon	1981
Intubationsgranulom	N.Olsen	1983
Larynxkarzinom	H.Glanz	1976
	N.Olson	1983
	P.Ward	1988
	M.Morrison	1988
Larynxstenose	R.Bodasarian	1980
	W.Bain	1983
	F.Little	1985

Die gastroenterologische Literatur unterschied zwischen „typischen“ und „untypischen“ Manifestationen einer Refluxkrankheit, wobei zu den letzteren die pharyngealen, laryngealen und tracheobronchialen Symptome zählten [33,132,148]. Mit dem heutigen Kenntnisstand können wir annehmen, dass möglicherweise der „untypische“ Reflux-Patient des Gastroenterologen der „typische“ Patient des Hals-Nasen-Ohrenarztes ist.

Um einen möglichen direkten Einfluss sauren Refluktates bei der Entstehung extraösophagealer Symptome und Erkrankungen nachzuweisen, wurde die Messung möglichst nahe am Schädigungsort notwendig. 1989 platzierte Wiener [149] erstmals bei der pH-Metrie zusätzlich zur Sonde im distalen Ösophagus auch eine Sonde in den Hypopharynx. 1990 führte Katz [86] eine Studie mit je einem Messpunkt im distalen Ösophagus und im Hypopharynx durch. Shaker [127] und andere Autoren [90,136,137] platzierten drei Messpunkte im distalen und proximalen Ösophagus sowie im Hypopharynx.

1.2 Die gastroösophageale Refluxkrankheit und refluxassoziierte extraösophageale Symptome und Erkrankungen

1.2.1 Physiologische und pathophysiologische Grundlagen der gastroösophagealen Refluxkrankheit

Die gastroösophageale Refluxkrankheit (gastroesophageal reflux disease, GERD) ist die häufigste Erkrankung des Ösophagus. Bis zu 7% der Bevölkerung klagen über Beschwerden wie Sodbrennen, saures Aufstoßen, retrosternale oder epigastrische Schmerzen [49]. Einer amerikanischen Untersuchung zufolge haben 10% der dortigen Bevölkerung täglich Sodbrennen, 30% - 50% in größeren Abständen [16]. Hinzu kommt, dass man das Auftreten von pathologischem gastroösophagealen Reflux auch ohne entsprechende Symptomatik vermuten kann. Harding fand in einer Gruppe von Asthmapatienten ohne Refluxsymptomatik zu 62% pathologischen gastroösophagealen Reflux [53]. Nach Stendal sind 85% aller Refluxepisoden asymptomatisch [131], wobei jedoch nicht in jedem Fall pathologischer Reflux unterstellt werden muss. Bis zu einem gewissen Grad tritt bei jedem Menschen physiologischer gastroösophagealer Reflux auf [10,98].

Während man bei Vorliegen der typischen Beschwerden allgemein von einer gastroösophagealen Refluxkrankheit spricht, ist die Refluxösophagitis eindeutig durch pathologische Mukosaläsionen definiert. Sie wird endoskopisch diagnostiziert und nach Savary in fünf Schweregrade eingeteilt [122]. Bei etwa 40% der Patienten mit typischen Beschwerden einer gastroösophagealen Refluxerkrankung sind Mukosaläsionen im Sinne einer Refluxösophagitis zu finden [49]. Bei Vorliegen einer Refluxösophagitis kann die Diagnose einer gastroösophagealen Refluxerkrankung also unmittelbar gestellt werden. In den übrigen Fällen gilt die 24-Stunden-pH-Metrie als diagnostische Methode der Wahl.

Der gastroösophagealen Refluxkrankheit liegt eine multifaktorielle Genese zugrunde. Die schädigende Wirkung des rückfließenden Magensaftes oder auch anderer Noxen wird durch ein Versagen der Schutzmechanismen begünstigt. Zu diesen zählen der untere Ösophagussphinkter, die Ösophagusperistaltik und die Schutzfunktion der Mukosa [16,69].

Von einigen Autoren wird der obere Ösophagussphinkter als vierter Schutzmechanismus aufgefasst [59,83,151]. Die Stärke des Refluxes wird jedoch wesentlich beeinflusst durch den unteren Ösophagussphinkter und die Ösophagusperistaltik [31,32,39]. Bei einer Störung der Peristaltik wird rückfließender Magensaft nur verzögert in den Magen zurück befördert.

Insbesondere bei schweren Formen der Refluxerkrankung kann ein Defekt des unteren Ösophagussphinkters vorliegen. Meist handelt es sich um funktionelle Störungen mit inadäquat häufigen kurzzeitigen Erschlaffungen von ca. 5-30 s Dauer. Kontrovers wird in diesem Zusammenhang die Rolle der Hiatushernie diskutiert. Cohen und Harris [21] fanden keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Hiatushernie und gastroösophagealem Reflux. Insbesondere war der Druck des unteren Ösophagussphinkters bei Patienten mit Hiatushernie nicht geringer als bei Patienten ohne Hernie. Wright und Hurwitz [154] dagegen berichten über einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Hiatushernie und den endoskopischen Zeichen einer Ösophagitis.

Neben den erwähnten Schutzmechanismen sind für die Pathogenese der gastroösophagealen Refluxerkrankung die Faktoren von Bedeutung, die zur Entstehung des Refluktates führen. Hierzu zählen eine verzögerte Magenentleerung, ein erhöhter intraabdomineller Druck sowie eine Hypersekretion der Magenschleimhaut [49,124].

Magensaft setzt sich zusammen aus Elektrolyten, Schleim (Glykoprotein), Pepsinogen, Pepsin und Intrinsic factor. Die Belegzellen sezernieren nach Stimulation Wasserstoff-, Kalium- und Chloridionen und die Schleimzellen dauernd Natrium-, Kalium-, Chloridionen und Bicarbonat. Mit zunehmender Sekretionsrate nimmt der Anteil des Sekrets aus den Belegzellen zu; die Wasserstoffionenkonzentration nimmt zu; der pH-Wert sinkt.

Pepsinogen, ein Gemisch aus Proteasevorstufen, wird durch die Säure zu dem wirksamen eiweißspaltenden Enzym Pepsin aktiviert. Der Vorgang setzt sich autokatalytisch fort. Pepsin wirkt nur im sauren Milieu mit einem pH-Optimum zwischen 1,8 und 3,5 und wird im alkalischen Milieu irreversibel geschädigt. Bereits 1953 wies Aylwin bei Patienten mit Refluxösophagitis eine höhere basale Pepsinsekretion nach [5].

Zum Pathomechanismus der Gewebsschädigung durch Magensaft wird neben der proteolytischen Wirkung des Pepsins [81,89] eine direkte schädigende Wirkung der

Säure auf die interzellulären Bindungen des Epithels diskutiert. Orlando [107] beobachtete eine Dilatation der interzellulären Räume. Durch den Verlust der Osmoregulation kommt es zur Schwellung der Zellen und letztendlich zur Ruptur der Zellmembranen. Johnston et al. [81] postulierten, dass im Gegensatz zum Epithel des Ösophagus das laryngeale Epithel wegen einer geringeren Expression der Karbonatanhydrase einen geringeren Schutz gegenüber Magensaft besitzt.

Die Steuerung der Magensaftsekretion vollzieht sich in drei Phasen. Man unterscheidet die cephalische Phase, bei der Sinneseindrücke die Sekretion durch eine vagusvermittelte Gastrinfreisetzung auslösen. Es folgt die gastrale Phase, bei der der Dehnungsstimulus des Magens sowie chemische Reize, wie z.B. Eiweißabbauprodukte, Kalzium aber auch Alkohol und Coffein, von Bedeutung sind. In der anschließenden intestinalen Phase wird die Magensekretion im wesentlichen über humorale Mechanismen stimuliert.

Parallel zur Stimulation spielt die Hemmung der Magensekretion eine wichtige Rolle. Im Antrum hemmt ein saures Milieu die Gastrinfreisetzung. Die Dünndarmschleimhaut setzt Hormone frei, die die Magensekretion bremsen [125].

Untersuchungen von Lenz zeigten, dass Alkohol, insbesondere Weißwein, eine Hypersekretion von Magensäure hervorruft [91]. Die Sekretion der Magenschleimhaut kann aber auch durch die emotionale Verfassung des Menschen beeinflusst werden. So erhöht sich laut Peters [114] die Säure- und Pepsinsekretion in Stresssituationen.

Nikotin stimuliert einerseits die Magensäuresekretion, andererseits werden Schutzmechanismen wie Ösophagussphinkter, Ösophagusperistaltik und die Schutzfunktion der Mukosa negativ beeinflusst [89].

Ein möglicher alkalischer Reflux von Gallensäure und Trypsin spielt für die angenommene Schädigung der pharyngealen und laryngealen Schleimhaut nach Adhami et al. [1] offenbar keine Rolle.

1.2.2 Differentialdiagnostik der gastroösophagealen Refluxkrankheit und diagnostische Methoden

Beschwerden, die mit der gastroösophagealen Refluxkrankheit in Zusammenhang gebracht werden, sind vielfältig und häufig unspezifisch. Neben einer möglichen refluxassoziierten Genese müssen deshalb auch andere nicht refluxbedingte Erkrankungen in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden, wie z.B.:

- Angina pectoris
- Ösophagitis
- Tumoren des Ösophagus, Hypopharynx, Larynx
- Primäre Störungen der Ösophagusmotilität, die mit retrosternalen Schmerzen, Dysphagie, Regurgitation oder Aspiration einhergehen
 - Ösophagusspasmus
 - Achalasie
 - Hypomotiler Ösophagus
 - Hypermotiler Ösophagus
 - Gemischte Funktionsstörungen
- Sekundäre Motilitätsstörungen im Rahmen von
 - Sklerodermie und anderen Kollagenosen
 - Neurologische Erkrankungen
 - Myopathien

Zur Sicherung gastroösophagealer Refluxes und zur Abklärung deren Ursachen und Folgen kommen die folgenden Untersuchungsmethoden zur Anwendung:

- Manometrie
- pH-Metrie des Ösophagus
- Röntgen-Kontrastdarstellung des Ösophagus
- Szintigraphie
- Aspiration von Ösophagussekret
- Säureperfusionstest (Bernstein-Test)
- Endoskopie

1.2.3 Refluxassoziierte extraösophageale Symptome und Erkrankungen

Die Tatsache, dass die gastroösophageale Refluxkrankheit mit Symptomen (Tabelle 2) oder Befunden (Tabelle 3) im HNO-Bereich oder Atemwegsbeschwerden in ursächlichem Zusammenhang stehen kann, ist in der Literatur allgemein anerkannt [74,120, 139]. Diese Manifestationen im oberen Aerodigestivtrakt können begleitend zu den Symptomen und Befunden einer Refluxösophagitis auftreten oder auch primär ohne entsprechende Hinweise auf eine Ösophagitis [89,120].

Tabelle 2 Refluxassoziierte Symptome im HNO Fachgebiet (nach Vaezi in [139])

Heiserkeit
Dysphonie
Chronischer Husten
Globusgefühl
Dysphagie
Räuspern
Brennen des Rachens
Otalgie
Apnoe
Laryngospasmus

Tabelle 3 Refluxassoziierte Befunde im HNO Fachgebiet (nach Vaezi in [139])

Ödem, Hyperämie des Larynx
Hyperämie und Hyperplasie der posterioren Pharynxwand (cobblestoning)
Interarytanoide Hyperplasie
Granulome
Kontaktulzera
Larynxpolypen
Tumoren
Subglottische Stenosen

Zur Entstehung pharyngealer, laryngealer oder bronchialer Beschwerden gibt es zwei unterschiedliche Überlegungen. Zum einen wird die direkte schädigende Wirkung der Magensäure beim Kontakt mit der Schleimhaut unterstellt. Andererseits geht man von einem vagalen Regelkreis aus, wobei der Stimulus die Säure im unteren Ösophagus ist. Insbesondere im Bezug auf die möglichen Atemwegserkrankungen werden beide Theorien diskutiert [3,41,61]. Der hemmende Einfluss von Atropin auf einen säureinduzierten Bronchospasmus wird als Hinweis auf einen möglichen vagalen Reflex gewertet [3].

Da jedoch bei der Laryngoskopie häufig morphologische Veränderung im Sinne einer hyperplastischen Laryngitis beobachtet und in der Literatur beschrieben wurden [8,9,18,28,85,144], liegt für den Bereich des Larynx die Annahme einer direkten Schleimhautschädigung durch die Säure nahe. Gestützt wird diese Annahme durch Berichte über entsprechende tierexperimentelle Untersuchungen. An Hunden durchgeführte regelmäßige Applikation von Magensäure führte nach Untersuchungen von Delahunty [27] zur Ausbildung von Kontaktgranulomen. Auch Adhami et al. [1] lösten experimentell durch Säure- und Pepsinapplikation am Hundekehlkopf entzündliche Veränderungen aus. Yellon et al. [155] beschreiben eine Basalzellhyperplasie und Ulzerationen des subglottischen Gewebes von Schweinen nach Magensaftapplikation.

Wesentliche Probleme bei der Erforschung refluxassoziierter Erkrankungen und Symptome scheinen deren oft multifaktorielle Genese, deren gegenseitige Beeinflussung und der Einfluss zusätzlicher Noxen wie Nikotin und Alkohol darzustellen. Die im Mittelpunkt der derzeitigen Untersuchungen stehenden und als einzelne Entitäten diskutierten extraösophagealen Manifestationen der Refluxkrankheit werden im folgenden kurz beschrieben.

Chronische Laryngitis (Refluxlaryngitis, Laryngitis gastrica)

Unter den möglicherweise refluxassoziierten Erkrankungen findet wohl die chronische Laryngitis die größte Akzeptanz in der Literatur [2,52,76,119,127,137,147,153], zumal es hierbei im Gegensatz zu anderen Störungen typische morphologische Veränderungen zu geben scheint. 1968 berichtete Cherry [18] über Patienten mit Kontaktulzerationen des Larynx, die er auf die vorliegende Refluxösophagitis zurückführte. Ward et al. [146] beschrieben 28 Patienten mit Kontaktgranulomen, von denen bei 72% eine Hiatushernie diagnostiziert und Refluxes vermutet wurden.

Als auf eine Refluxlaryngitis hinweisende morphologische Veränderung wird zunehmend die hyperplastische Schleimhautveränderung der interarytaenoiden Region angesehen [120]. 1972 berichtete Delahunty [28] über neun Patienten mit einer „Posterioren Laryngitis“. Er beschreibt interarytaenoide Schleimhautveränderungen sowie Zeichen einer chronischen Entzündung des hinteren Stimmlippendrittels. Die Patienten hatten teils gastrointestinale Symptome. Der Nachweis von Refluxepisoden erfolgte jedoch nicht durch pH-Metrie, sondern mittels Röntgen-Kontrastdarstellung.

Hanson [52] beschrieb therapeutische Erfolge mit einer Antirefluxtherapie bei 182 Patienten mit einer chronischen Laryngitis. Er stützte sich bei der Indikationsstellung allein auf die erhobenen Befunde und das Fehlen anderer offensichtlicher Ursachen.

Wilson et al. [150] konnten eine Beziehung zwischen gastroösophagealem Reflux und einer posterioren Laryngitis nicht feststellen. Von 97 Laryngitis-Patienten hatten nur 17,5% nachweisbaren gastroösophagealen Reflux.

Die Hypothese eines Zusammenhanges zwischen Helicobacter-pylori-Infektion und Laryngitis unter Annahme des gemeinsamen ätiologischen Faktors Magensäure und Reflux konnte Jaspersen nicht belegen [75].

Pharyngitis

Aufgrund des topografischen Zusammenhanges wird verbunden mit der Refluxlaryngitis das Auftreten einer refluxbedingten Pharyngitis diskutiert [26,127,137]. Unterstellt man eine direkte Schädigung der Schleimhaut durch Kontakt mit dem Refluktat, ist eine Refluxlaryngitis ohne Pharyngitis kaum vorstellbar.

Chronisch persistierender Husten und Asthma

Eine Vielzahl von Veröffentlichungen weist auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen chronischem Husten und der Gastroösophagealen Refluxkrankheit hin [61,74,88,110]. Smyrnios [129] unterscheidet hier zwischen refluxbedingtem und refluxassoziiertem Husten, wobei nur beim refluxbedingten Husten der Einfluss der Magensäure als alleinige Ursache unterstellt wird. Folglich sei auch nur beim refluxbedingten Husten ein Erfolg der entsprechenden Therapie zu erwarten.

Nach Untersuchungen von Ours et al. [109] lag bei 26% der Refluxpatienten ein säureassoziiertes Husten vor. Jaspersen [73] beschreibt, dass 13% der Refluxpatienten über chronischen Husten klagten. Als Beleg für den Zusammenhang führt er die Besserung der Hustensymptomatik nach Therapie mit Protonenpumpeninhibitor an [72]. In der Konsequenz empfiehlt Ekström [36] in einigen besonderen Fällen mit therapierefraktärem Husten und bei gleichzeitigem Nachweis einer schweren gastroösophagealen Refluxkrankheit sogar die Fundoplastie als therapeutische Maßnahme.

Auch die Bronchokonstriktion bei Asthmatikern könnte teilweise durch Reflux verursacht sein. Nach Angaben von Jaspersen liegen die Daten zur Prävalenz des Reflux bei Asthmatikern zwischen 30 und 60% [78].

Globusgefühl (Globus pharyngeus)

Das Globusgefühl ist ein vieldeutiges Symptom, nicht etwa eine klare Diagnose. Allgemein wird mit diesem Begriff ein Fremdkörpergefühl im Rachen, unabhängig vom Schluckakt, verstanden. Die klare Abgrenzung zu anderen, häufig auch gleichzeitig vorliegenden Beschwerden, wie Räusperzwang, Hustenreiz, Stimmveränderungen oder Mundtrockenheit kann nicht immer erfolgen [2,103,153]. Es liegt nahe, dass individuell unterschiedliche Ursachen zu dieser Symptomatik führen können. So gibt es eine Fülle von Arbeiten, die berichten, dass eine Refluxerkrankung ein Globusgefühl hervorrufen kann, wobei jedoch auch zusätzliche Einflüsse, meist psychosomatische Aspekte, diskutiert werden [2,19,26,58,103,105,117,153]. Abgestritten wird die Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen Refluxerkrankung und Globusgefühl nur selten [25].

Larynxkarzinom

Ein möglicher Einfluss von gastroösophagealem Reflux auf die Entstehung von Larynxkarzinomen wird diskutiert. Ward und Hansen [146] berichten über 19 Patienten mit Larynxkarzinomen, die zeitlebens Nichtraucher waren. Bei dreien von ihnen lag das klinische Bild einer gastroösophagealen Refluxerkrankung vor. Auch wenn weitere Arbeiten den Reflux als mögliche Ursache des Larynxkarzinoms diskutieren [37,42,44,46,55,89,104,149], kann der Zusammenhang nicht als gesichert gelten, zumal sich die Abgrenzung zu den bekannten Noxen Nikotin und Alkohol als schwierig erweist [4].

Chronische Sinusitis

Bemerkenswert sind Berichte über einen möglichen Einfluss der Refluxerkrankung auf den Verlauf der chronischen Rhinosinusitis. Chambers untersuchte 182 Patienten nach Nasennebenhöhlenoperation. Als einziger prädisponierender Faktor für ein unbefriedigendes Ergebnis der Chirurgie war das Vorliegen einer endoskopisch diagnostizierten Refluxerkrankung signifikant [17]. Ulualp et al. beschreiben eine erhöhte Prävalenz von gastroösophagealem Reflux in der pH-Metrie bei Patienten mit einer therapieresistenten chronischen Sinusitis im Vergleich mit gesunden Probanden [138].

Weitere Arbeiten berechtigen zu der Annahme, dass als ätiologischer Faktor für die chronische Rhinosinusitis eine Refluxassoziation zu diskutieren ist. Barbero [7], Bothwell [12] und Kleemann [87] stützen ihre Aussagen auf die endonasale Befundänderung nach probatorischer Therapie mit Protonenpumpenhemmern. Contencin [24], Loehrl [93], Halstead [51] und Phipps [115] beziehen sich bei der Annahme eines gastropharyngealen Refluxes als ätiologischen Faktor auf die Ergebnisse der pH-Metrie.

Schlaf-Apnoe-Syndrom

Die Assoziation von Schlaf-Apnoe-Syndrom und Refluxerkrankung wird diskutiert [61,70,113], jedoch scheint das Vorliegen eines Apnoesyndroms eher das Auftreten von Refluxen zu begünstigen als umgekehrt. Eine placebokontrollierte Studie zeigt eine klinisch nur unbedeutende Abnahme der Atmungsstörungen unter Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren [60]. Dagegen kann die erfolgreiche Therapie des Apnoesyndroms die Zahl der Refluxepisoden verringern und die Refluxbeschwerden bessern [48]. Sowohl für den gastroösophagealen Reflux als auch das Schlafapnoesyndrom stellen Adipositas und Alkoholkonsum wesentliche Risikofaktoren dar [20]. Beide Erkrankungen können sich durch nächtliche Dyspnoeattacken und gestörten Schlaf äußern. Eine exakte Differenzierung erscheint deshalb schwierig.

Extraösophageale Manifestationen der gastroösophagealen Refluxerkrankung im Kindesalter

Zunehmende Beachtung finden mögliche refluxbedingte Erkrankungen im Kindesalter. Die Diagnostik liegt überwiegend in der Hand der Pädiater. Beschrieben werden das Auftreten von Tracheomalazie [64,97] und subglottischer Stenosen [23,50]. Manifestationen im Oropharynx, Naso- und Hypopharynx aber auch chronische Rhinitiden und Sinusitiden werden in Erwägung gezogen [23]. Der kindliche Laryngospasmus und der plötzliche Kindstod werden ebenfalls in einen ursächlichen Zusammenhang mit gastroösophagealem Reflux gebracht [23,57,126].

Andere Erkrankungen, die im Zusammenhang mit der gastroösophagealen Refluxerkrankung diskutiert werden, sind Dysphagie [56], laryngeale und tracheale Stenosen [6,47,92,136] sowie die Otitis media. Zur Pathogenese der Otitis media wird eine Tubenfunktionsstörung durch säure- und pepsininduzierte Schädigung der Schleimhaut des Nasopharynx diskutiert [45,112,116,121,133,135,140].

1.3 Problemstellung

Für die Diagnostik refluxbedingter Erkrankungen des HNO-Fachgebietes ist insbesondere der direkte Nachweis von Reflux am Erfolgsorgan von Bedeutung. Hierbei rückt im Gegensatz zur alleinigen pH-Metrie des Ösophagus zunehmend die pH-Metrie des Hypopharynx in den Mittelpunkt [86,96,127,149].

Trotz der zentralen Bedeutung der 24-Stunden-pH-Metrie bei der Aufklärung refluxassoziierter Erkrankungen gibt es bislang keine klaren Durchführungs- und Auswertungskriterien für diese Untersuchung. Insbesondere werden die Perioden der Nahrungsaufnahme nicht konsequent oder gar nicht berücksichtigt. Dies erschwert das Vergleichen unterschiedlicher Arbeiten oder stellt ihre Ergebnisse sogar infrage. Hinzu kommt, dass in der bisherigen Literatur eine quantitative Beurteilung der Refluxepisoden im Hypopharynx gar nicht oder nicht einheitlich erfolgt. Basis der Auswertung ist meist die Einteilung in refluxpositiv oder –negativ. Die internistischen Auswertungsmaßstäbe, hier insbesondere der DeMeester-Score, erscheinen für die Beschreibung der Refluxepisoden bis in den Hypopharynx ungeeignet. Einerseits berücksichtigt der DeMeester-Score die Perioden der Mahlzeiten nicht, zum anderen werden die Messdaten bei der Berechnung des scores mit Normalwerten abgeglichen, denen jedoch Messungen im unteren Ösophagus zugrunde liegen.

Aus diesen genannten Tatsachen ergeben sich die folgenden Fragestellungen, die Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind:

1. Welche Messergebnisse der 24-Stunden-pH-Metrie können an einem großen Patientenkollektiv (n=545) unter besonderer Berücksichtigung strenger Auswertungskriterien erhoben werden?
2. Muss zusätzlich zur Messung im Ösophagus die Messung im Hypopharynx durchgeführt werden?
3. Kann ein Parameter entwickelt werden, mit dem sich die erfassten Refluxepisoden während der 24-Stunden-pH-Metrie quantitativ beschreiben lassen?

Im zweiten Teil der Arbeit sollen Messdaten patienten- und symptombezogen ausgewertet werden.

Der Zusammenhang zwischen einzelnen Symptomen und möglichem gastropharyngealen Reflux wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Auch der mögliche Einfluss des Nikotinkonsums scheint unklar. Deshalb sollen weiterhin die folgenden Fragen untersucht werden:

4. Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von gastropharyngealem Reflux und extraösophagealen Beschwerden bei Anwendung eines kritischen Auswertungsregimes?
5. Ist ein Einfluss von Nikotinkonsum erkennbar?

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Der Arbeit liegen die Messergebnisse der Langzeit-pH-Metrie des Hypopharynx und Ösophagus zugrunde, die in der Abteilung Phoniatrie-Pädaudiologie der Hals–Nasen-Ohrenklinik der Universität Rostock im Zeitraum von Februar 1996 bis Dezember 2003 durchgeführt wurden.

Es wurden alle Patienten eingeschlossen, die aufgrund ihres Beschwerdebildes oder laryngoskopischen Befundes die Möglichkeit eines gastropharyngealen Refluxes als ätiologischen Faktor vermuten ließen. Die geschilderten Symptome waren Heiserkeit, Missempfindungen oder Fremdkörpergefühl im Hals, Sodbrennen, häufiges Aufstoßen, gelegentlich salziger oder seifiger Geschmack, Brennen auf der Zunge, Mundgeruch oder Reizhusten. Wenn die weitere Diagnostik keine eindeutige Erklärung für die geschilderte Symptomatik lieferte, wurde die pH-Metrie durchgeführt. Als zusätzlich hinweisende laryngoskopische Befunde wurden eine Rötung oder ödematöse Schwellung der pharyngealen und laryngealen Schleimhaut und insbesondere die Schleimhauthyperplasie im Bereich der hinteren Kommissur gewertet. Die klinischen Befunde waren jedoch nicht Gegenstand der Auswertung dieser Arbeit. Die pH-Metrie wurde auch durchgeführt, wenn anamnestisch kein Hinweis auf eine Refluxerkrankung vorlag bzw. kein Sodbrennen bestand, da bislang nicht bekannt war, ob gastropharyngealer Reflux in jedem Fall vom Patienten bemerkt wird.

Eventuell wiederholt durchgeführte Messungen im Behandlungsverlauf einiger Patienten wurden für die vorliegende Arbeit nicht berücksichtigt. Für die Beurteilung der Messergebnisse unter Berücksichtigung der methodischen Besonderheiten standen so die Messungen von 545 Patienten zur Verfügung. Sie bilden die Gruppe A. Die Messprotokolle wurden retrospektiv ausgewertet und entsprechend der beschriebenen Kriterien nachbearbeitet.

Im Zeitraum von Februar 1996 bis August 1997 wurde den Patienten, die sich der Langzeit-pH-Metrie unterzogen, ein Anamnesebogen zur Erfassung symptombezogener Parameter ausgehändigt (Anlage). Dieser wurde von 114 Patienten vollständig beantwortet. Diese 114 Patienten bilden als Teil der Gruppe A die Gruppe B. Die Auswahl der Symptome, die in den Patientenfragebogen aufgenommen wurden, folgte den Angaben im internationalen Schrifttum [41,89,119,120,139,151] und eigenen Beobachtungen.

Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten in Gruppe A

Von den Patienten der Gruppe A waren 225 (41%) Männer und 320 (59%) Frauen (Abb.1). Das Durchschnittsalter betrug 49,5 Jahre [12-81]. Die geschlechtsbezogene Altersverteilung der Patienten ist in Abbildung 2 dargestellt.

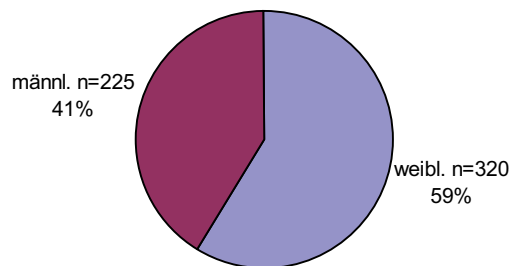


Abb.1 Geschlechtsverteilung der Patienten in Gruppe A (n=545)

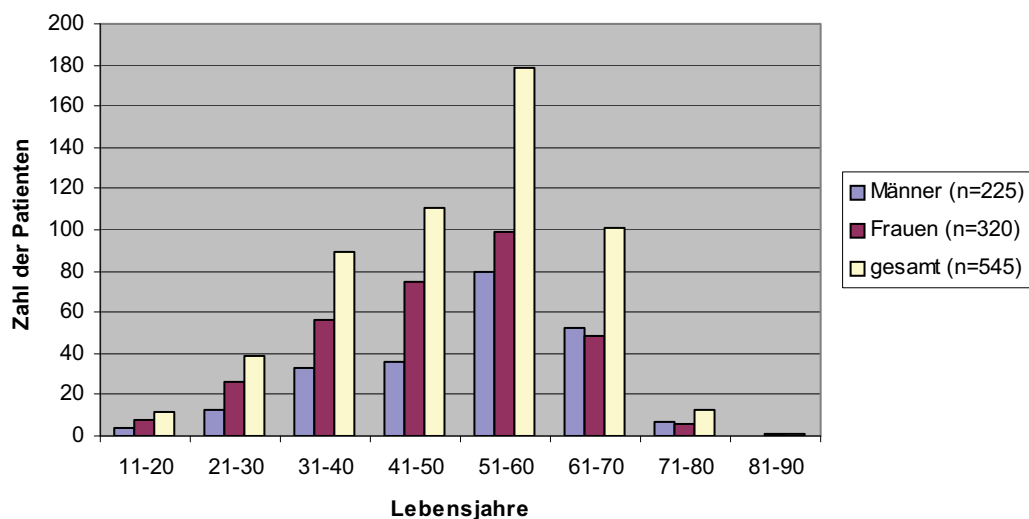


Abb.2 Geschlechtsbezogene Altersverteilung der Patienten in Gruppe A (n=545)

Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten in Gruppe B

Von den Patienten der Gruppe B waren 45 (39%) Männer und 69 (61%) Frauen (Abb.3). Das Durchschnittsalter betrug 44,9 Jahre [12-73]. Die geschlechtsbezogene Altersverteilung der Patienten ist in Abbildung 4 dargestellt.

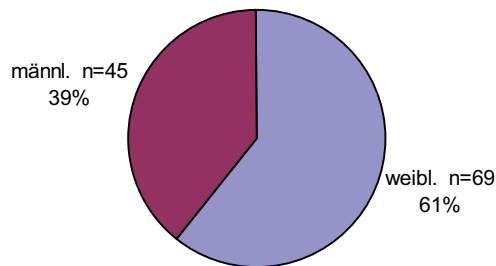


Abb.3 Geschlechtsverteilung der Patienten in Gruppe B (n=114)

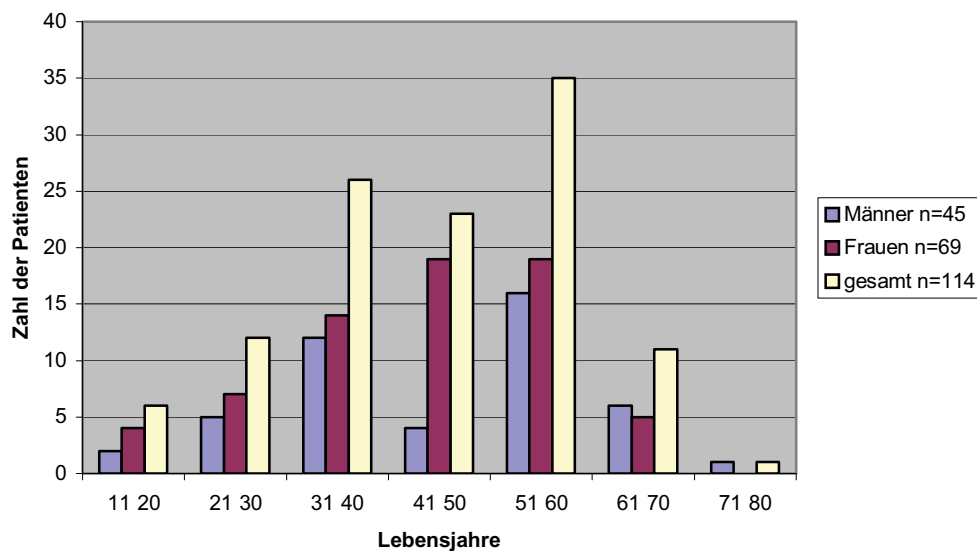


Abb.4 geschlechtsbezogene Altersverteilung der Patienten in Gruppe B (n=114)

2.2 Methoden

2.2.1 Durchführung der Messung und Auswertung der Messprotokolle

Herkömmliche pH-Metrie-Sonden, wie sie in der Inneren Medizin Anwendung finden, besitzen zwei Messpunkte. Diese befinden sich während der Messung kurz oberhalb des unteren Ösophagussphinkters und im mittleren Ösophagus.

Zur Erfassung der pH-Werte im Hypopharynx wurde für die vorliegenden Messungen eine Sonde mit einem zusätzlichen dritten Messpunkt eingesetzt. Dieser befindet sich 27 cm oberhalb der Sondenspitze, der mittlere 11 cm tiefer und der unterste an der Spitze der Sonde im Abstand von 16 cm vom mittleren Messpunkt.



Abb.5 Positionierte Sonde mit sichtbarer Markierung und proximalem Messfühler

Oberhalb des proximalen Messfühlers wurden Markierungen aufgebracht. So kann die korrekte Platzierung dieses Messpunktes unter laryngoskopischer Sicht direkt proximal des oberen Ösophagussphinkters, der Larynxhinterwand anliegend, gewährleistet werden. Das Platzieren der Sonde erfolgt zunächst durch die

Orientierung über einen Abfall des pH-Wertes im Display des Aufzeichnungsgerätes (die Sondenspitze hat den Magen erreicht). Anschließend wird unter laryngoskopischer Sicht die Position der Sonde korrigiert, bis nur die Markierung unmittelbar oberhalb des Larynx sichtbar wird (Abb.5). Hierbei muss darauf geachtet werden, dass der Messpunkt nicht zu hoch platziert wird, so dass er sicher von Schleimhaut benetzt wird und nicht trocken liegt. Anschließend wird die Sonde mit Pflaster an der Nase fixiert. Die Sondenspitze befindet sich dann oberhalb des unteren Ösophagusphinkters. Auf Grund der individuell unterschiedlichen Ösophaguslänge kann die Position des unteren Messpunktes variieren. Dies ist für die Auswertung der Messungen jedoch ohne Bedeutung, da der untere Messkanal nicht mit in die Berechnungen eingeht.

Die Messung der pH-Werte erfolgt kontinuierlich im Abstand von vier Sekunden und wird mit einem tragbaren Computer (Digitrapper MK III Firma Synectics Medical AB) aufgezeichnet (Abb. 6).

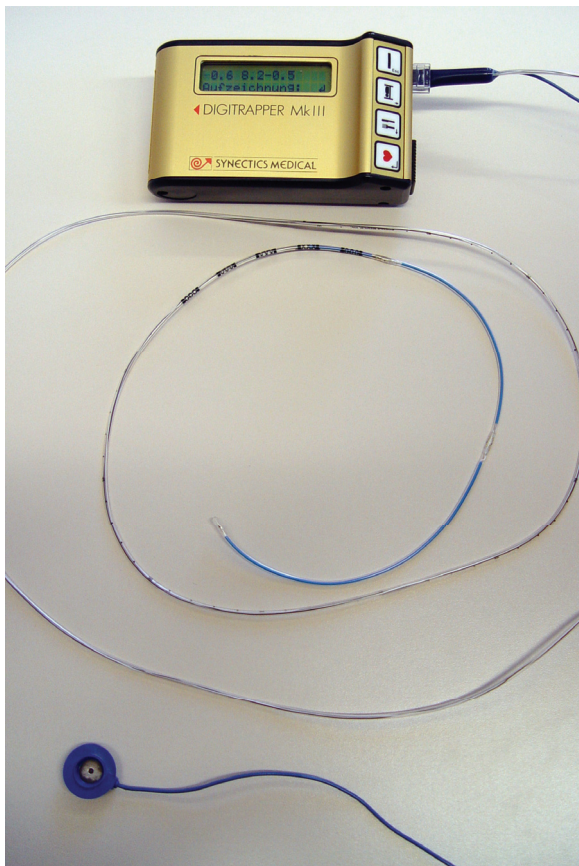


Abb.6 Digitrapper MK III Firma Synectics Medical AB
mit dreikanaliger Messsonde

Die Zeitintervalle der Nahrungsaufnahme und die liegende Position des Patienten werden durch Betätigen entsprechender Tasten am Gerät vom Patienten selbst markiert. Das Auftreten bestimmter Symptome oder anderer Ereignisse kann so vom Patienten ebenfalls zeitlich registriert und im Anamnesebogen benannt werden.

Die Patienten wurden aufgefordert, ihre Lebensgewohnheiten während der Messung nicht zu verändern.

Die Aufzeichnung und Auswertung der Daten erfolgte mit der Software EsopHogram Version 5.70 Synectics Medical. Sie erlaubt die Darstellung der Messwerte in tabellarischer Form (Abb.60 im Anhang), einen entsprechenden Ausdruck oder als grafische Darstellung der Messkurven auf dem Bildschirm. Die registrierten pH-Werte der drei Messpunkte (y-Achse) werden dabei in drei Kurven über der Zeit (x-Achse) dargestellt und zunächst im 24-Stunden-Fenster angezeigt (Abb.61 im Anhang). Das Zeitfenster der Messkurve lässt sich bis auf die Darstellung einer Minute vergrößern (Abb.64 im Anhang).

Jedes Messprotokoll der 24-Stunden-pH-Metrie wurde im vergrößerten Zeitfenster auf mögliche Artefakte oder nicht markierte Mahlzeiten (Pseudorefluxe) hin untersucht und gegebenenfalls entsprechend nachbearbeitet. Häufig stellten sich vermeintliche Refluxepisoden als nicht markierte Perioden der Nahrungsaufnahme dar. Der Abfall des pH-Wertes beginnt in diesem Fall im Hypopharynx und tritt zeitversetzt in den unteren Messkanälen auf. Zusätzlich ist gelegentlich zu beobachten, dass die Amplitude des registrierten Abfalles des pH-Wertes vom oberen zum unteren Messpunkt hin abnimmt (Abb.67 im Anhang). Diese Zeitintervalle wurden als zusätzliche Mahlzeitenperioden markiert und gehen als solche in die Berechnung der Messergebnisse ein.

Bei eventuellem Trockenliegen des Messpunktes im Hypopharynx oder Kontaktverlusten der Referenzelektrode entsteht im Aufzeichnungsprotokoll ein typischer Kurvenverlauf. Die Kurve fällt geradlinig ab, häufig bis zur Nulllinie (Abb.68 im Anhang). Durch den unterschiedlichen Verschleiß der einzelnen Messpunkte können Fehlmessungen entstehen, die nicht plausibel erscheinen, wie beispielsweise ein allmählicher pH-Abfall im obersten Messkanal, ohne dass ein Abfall in den unteren Kanälen vorausgegangen ist. Diese technischen Artefakte werden für die Auswertung der einzelnen Messung ausgeschlossen.

Bei entsprechender Bearbeitung der Messprotokolle verkürzt sich somit regelmäßig das zur Berechnung vorliegende Messintervall. Für die vorliegende Arbeit wurden

Messungen, die nach der Bearbeitung ein Zeitintervall von weniger als sechs Stunden abbilden, nicht berücksichtigt.

Die Messergebnisse während des postprandialen Intervalls wurden nicht gesondert betrachtet. Sie sind Bestandteil der Daten des Gesamtintervalls außerhalb des Mahlzeitenintervalls in aufrechter oder liegender Position.

Neben der Darstellung der reinen Messdaten bietet die Software die Möglichkeit der Auswertung mittels verschiedener errechneter Parameter oder standardisierter scores, auf die später eingegangen wird.

2.2.2 Funktionsweise der Messsonde

Die Messungen erfolgten mit einem monokristallinen Antimon-pH-Katheter (Synectics-Medtronic). Die Sonde hat einen Durchmesser von 2,1mm.

Die Funktion der Elektroden beruht auf dem Reduktions-Oxidationsprinzip. An den Messpunkten entsteht in Lösung Antimonhydroxid ($\text{Sb}(\text{OH})_3$). Dieses befindet sich in einer Gleichgewichtsbeziehung zu den Hydroxidionen (OH^-). In Abhängigkeit von der Konzentration der Hydroxidionen gegenüber der Referenzelektrode (Ag/AgCl-Elektrode) entsteht ein messbarer Verschiebestrom, der der Konzentration der OH^- -Ionen proportional ist. Da das Löslichkeitsprodukt konstant ist, kann somit auf die Konzentration der H^+ -Ionen geschlossen werden.

Der Vorgang der Oxidation und Reduktion ist nicht vollständig reversibel, so dass stets ein gewisser Verschleiß der Elektroden stattfindet. Die mittlere Messzeit einer Antimonelektrode beträgt etwa 150 Stunden.

Vor jeder Messung erfolgt die Kalibrierung der Sonde mit Hilfe der entsprechenden Pufferlösungen pH=7 und pH=1 (Synectics). Schlägt die Kalibrierung aufgrund defekter oder abgenutzter Sonden fehl, werden diese verworfen.

2.2.3 Funktionsweise der Auswertungssoftware

Neben der Aufzeichnung saurer Refluxepisoden ist grundsätzlich auch die Aufzeichnung alkalischer Refluxepisoden möglich. Für die vorliegende Arbeit wurden ausschließlich die sauren Refluxes betrachtet (siehe Kapitel 4.1).

Zur Analyse der aufgezeichneten Daten werden von der Auswertungssoftware die folgenden Parameter in tabellarischer Form für die einzelnen Messperioden (gesamt, aufrecht, liegend, Mahlzeit, postprandial) angegeben (Abb.60 im Anhang):

Dauer der Messperioden

Anzahl der Refluxepisoden (n)

Die einzelne Refluxepisode wird definiert durch einen Anfangs- und End-pH-Wert, der jeweils im System manuell vorgegeben werden kann. (hier jeweils pH=4). Es wird also registriert, wie oft der pH-Wert unter 4 absinkt und unmittelbar wieder bis auf pH 4 ansteigt. Abbildung 7 zeigt die Werkseinstellung des Messgerätes. Dabei ist der Anfang einer Refluxepisode mit Unterschreiten des pH-Wertes 4 und das Ende mit Überschreiten des pH-Wertes 5 definiert. Im dargestellten Beispiel würden a und b bei Werkseinstellung als eine einzige Refluxepisode registriert werden. Im Gegensatz dazu wurden in der vorliegenden Arbeit zwei Refluxepisoden gezählt. Für die Ermittlung der Zeit unterhalb pH-Wert 4 und damit für die Berechnung der Säurerefluxfläche hat die unterschiedliche Festlegung des End-pH-Wertes einer Refluxepisode keine Bedeutung. Bei beiden Einstellungen setzt sich die Zeit unterhalb pH-Wert 4 aus den Zeiten a und b zusammen und wird die Säurerefluxfläche durch die Summe der Flächen unterhalb a und b gebildet.

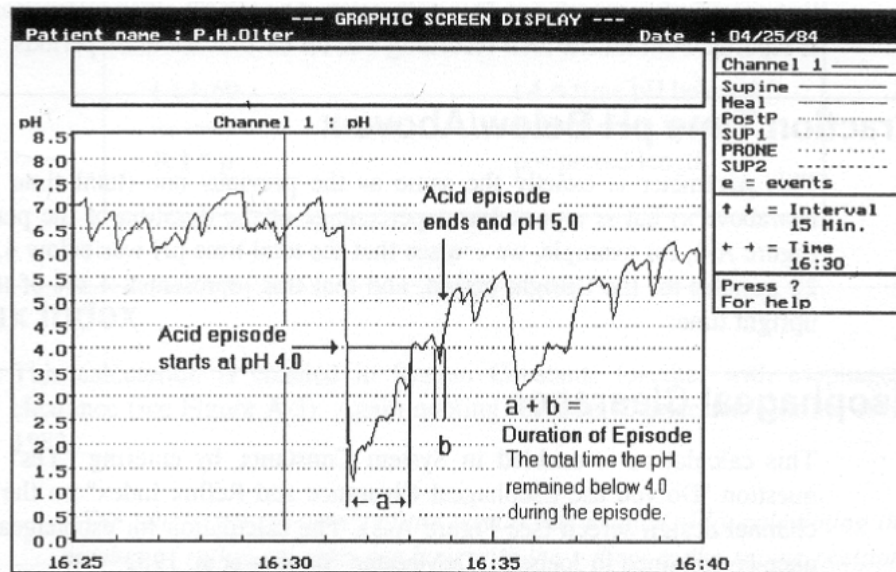


Abb.7 Definition einer Refluxepisode (aus Esophogram Software Reference Manual)

Anzahl der Refluxepisoden länger als x Minuten *

Die Standardeinstellung von $x=5$ wurde übernommen. Sie kann im System verändert werden.

Längste Refluxepisode *

Zeit, in der $\text{pH} < x$ [min]

Es wird die Zeit registriert, in der der pH-Wert unterhalb des für die Definition der Refluxepisoden festgelegten Anfangs-pH-Wertes liegt. Der festgelegte End-pH-Wert ist hierbei nicht von Bedeutung.

Die Zeit wird im numerischen Auswertungsprotokoll auf volle Minuten gerundet angegeben (im Text: $\text{Messdauer}_{\text{pH} < 4}$).

Fraktionszeit, in der $\text{pH} < x$ [%]

Der Parameter gibt die Zeit, in der $\text{pH} < 4$ ist, als Prozent der jeweiligen Messperiode an (im Text: $\text{Fraktionszeit}_{\text{pH} < 4}$).

* Parameter wird für die Auswertung dieser Arbeit nicht verwendet

Optional können die folgenden Werte angezeigt werden:

Refluxindex [refl/h]

Der Wert gibt die Anzahl der Refluxes pro Stunde an und wird nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{n \times 60}{\text{Periodenlänge} - \text{Zeit}_{pH < 4} \text{ in der Periode}}$$

n = Anzahl der Refluxepisoden

Ösophagusclearance [min/refl] *

Der Wert wird für die Messperiode in liegender Position bestimmt. Die Berechnung erfolgt nach folgender Formel:

$$\frac{\text{Zeit}_{pH < 4} \text{ in der Messperiode}_{\text{liegend}} \times 60}{\text{Rfluxindex}_{\text{liegend}} \times \text{Periodenlänge}_{\text{liegend}}}$$

Maximum pH-Wert*

Minimum pH-Wert*

Symptomindex [%]*

Der Patient hat die Möglichkeit, auftretende Beschwerden per Tastendruck am Aufzeichnungsgerät anzugeben. Sie werden als Symptome im Messprotokoll registriert. Die Anzahl der Symptome, die zeitgleich mit einem pH-Abfall unter 4 auftreten, werden zur gesamten Anzahl von Symptomen ins Verhältnis gesetzt.

Mittelwert pH*

Medianwert pH*

* Parameter wird für die Auswertung dieser Arbeit nicht verwendet

Säurerefluxfläche [pH x min]

Es wird die Fläche berechnet, die von der Kurve der pH-Wertaufzeichnung unter der festgelegten pH-Grenze gebildet wird. Die Grenze entspricht dem Anfangs-pH-Wert, der für die Definition der Refluxepisode festgelegt wurde. (Abb.8)

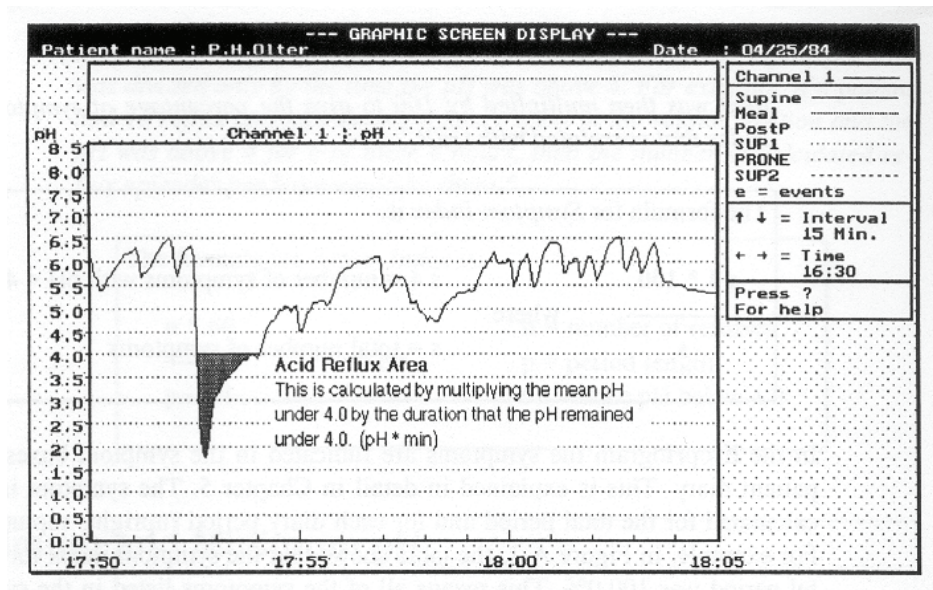


Abb.8 Definition der Säurerefluxfläche (aus EsopHogram Software Reference Manual)

Säurerefluxflächenindex

Der Wert entspricht der Säurerefluxfläche in einer Messperiode geteilt durch die Dauer der jeweiligen Periode.

$$\text{Reflux Area Index} = \sum_{i=1}^n \frac{(pH4 - pHx_i) \Delta t}{\text{duration}_{\text{investigation}}} \times 100$$

Oszillationsindex *

Berechnet wird die prozentuale Zeit, in der sich der pH-Wert zwischen den Werten 4,25 und 3,75 bewegt.

* Parameter wird für die Auswertung dieser Arbeit nicht verwendet

Für die Auswertung der gesamten Messung stehen scores zur Verfügung, die bei Bedarf angezeigt werden können.

DeMeester-Score (DeMeester-Wert)

Der Wert wird für den Hypopharynx und den Ösophagus angegeben. Ursprünglich wurde er jedoch nur für die Messung im Ösophagus von DeMeester 1986 beschrieben [80].

In die Berechnung des Gesamtscores gehen sechs Einzelwerte ein:

Anzahl der Refluxepisoden während der gesamten Messung

Anzahl der Refluxepisoden länger als 5 Minuten

Längste Refluxepisode

Fraktionszeit pH-Wert kleiner als 4,0 während der Gesamtmessdauer

Fraktionszeit pH-Wert kleiner als 4,0 während aufrechter Position

Fraktionszeit pH-Wert kleiner als 4,0 während liegender Position

Jeder Einzelwert wird nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{\text{Patientenwert} - x}{s} + 1$$

x = Mittelwert der DeMeester-Normalgruppe

s = Standardabweichung der DeMeester-Normalgruppe

Die Summe der sechs Einzelwerte ergibt den DeMeester-Score.

Boix – Ochoa Score^{*}

Der Wert entspricht dem DeMeester-Score, angepasst für Kinder. So werden für die Berechnungen der Einzelwerte die Mittelwerte und Standardabweichungen einer Normalgruppe von Kindern herangezogen.

Zusätzlich ist der Parameter Fraktionszeit_{pH<4} für die Position in Bauchlage zugefügt.

Kaye Score^{*}

Die prozentuale Zeit, in der der pH-Wert zwischen 5 und 4 liegt, wird mit 1 multipliziert, zwischen 4 und 3 mit 2 multipliziert, zwischen 3 und 2 mit 3 multipliziert und zwischen 2 und 1 mit 4 multipliziert.

Die Summe der vier Werte ergibt den Kaye Score.

^{*} Parameter wird für die Auswertung dieser Arbeit nicht verwendet

2.2.4 Definition des Refluxereignisses für die vorliegende Arbeit

Die Definition eines pH-Abfalls im Verlauf der Messung als saurer Reflux ist abhängig von den objektiven festgelegten Parametern der Software und der subjektiven Beurteilung durch den Untersucher.

Die objektiven Merkmale sind die Grenz-pH-Werte, die den Anfang und das Ende einer Refluxepisode markieren. Die Refluxepisode beginnt, wenn der pH-Wert unter 4 fällt. Anders als standardmäßig vorgegeben, endet die Refluxepisode bei den Messungen dieser Arbeit ebenfalls bei Überschreiten des pH-Wertes 4. Die Voreinstellung der Auswertungssoftware sieht als Grenze am Ende einer Refluxepisode den pH-Wert 5 vor. Dies wird so in einigen Arbeiten ebenfalls angegeben [13,157].

Wichtig ist zu betonen, dass diese Unterscheidung sich nur auf die Anzahl der Refluxepisoden auswirkt. Für die Dauer der Refluxepisoden wird stets die Zeit unterhalb des pH-Wertes 4 herangezogen. Für die Berechnung der Säurerefluxfläche ist also in jedem Fall der Anfangs-pH-Wert entscheidend (siehe Abb.7).

Die vom Untersucher festgelegten Charakteristika einer Refluxepisode unterscheiden diese von technischen Artefakten (Abb.68 im Anhang) und Pseudorefluxen, die durch saure Nahrungsmittel verursacht wurden (Abb.67 im Anhang).

Als echter Reflux wurde bei der Auswertung der Messungen dieser Arbeit ein pH-Abfall gewertet, wenn dieser:

1. außerhalb der Mahlzeitenperiode auftrat,
2. im Ösophagus deutlich vor dem Abfall im Hypopharynx auftrat (Abb.69 im Anhang)
3. bei gleichzeitigem pH-Abfall in Ösophagus und Hypopharynx eine größere Amplitude und längere Refluxdauer (Zeit unter pH 4) im Ösophagus als im Hypopharynx aufweist (Abb.70 im Anhang).

Ein pH-Abfall, der im Hypopharynx beginnt oder den anderen Kriterien nicht entspricht, gilt als Pseudoreflux.

Der typischerweise durch Nahrungsaufnahme verursachte Kurvenverlauf der pH-Metrie wurde in einem Eigenversuch (Abb.62 und Tab.33 im Anhang) dargestellt.

2.2.5 Der Refluxwert

Um das quantitative Ergebnis einer Messung mit einem Zahlenwert zu beschreiben, wurde der im folgenden erläuterte Refluxwert angewandt. Der Wert wurde bereits in einer früheren Arbeit vorgestellt [123].

Die einzelne Refluxepisode wird durch die Refluxfläche beschrieben. Der Verlauf der pH-Kurve bildet eine Fläche unterhalb der Grenzlinie pH=4. Das entsprechende Integral beschreibt den Flächeninhalt, welcher zur Quantifizierung der einzelnen Refluxepisode herangezogen wird (Abb.8). Damit werden Refluxdauer und Amplitude des pH-Abfalls berücksichtigt. Die Summe der Refluxflächen eines Messintervalls wird als Säurerefluxfläche im numerischen Auswertungsprotokoll der Software angegeben.

Die kumulierte Refluxfläche der einzelnen Refluxepisoden außerhalb der Mahlzeitenperioden im Verhältnis zur gesamten Messdauer ohne Mahlzeitenperiode bildet den Refluxwert. Er lässt sich für Hypopharynx und Ösophagus bestimmen. Der Faktor 1000 dient zur Erreichung handhabbarer Zahlengrößen (Abb.9).

$$\text{Refluxwert} = \frac{\text{Säurerefluxfläche}_{\text{Gesamt}} - \text{Säurerefluxfläche}_{\text{Mahlz.}}}{\text{Messdauer}_{\text{Gesamt}} - \text{Messdauer}_{\text{Mahlz.}}} \times 1000$$

Abb.9 Formel zur Berechnung des Refluxwertes

2.2.6 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit dem Statistiksoftwarepaket SPSS 12.0 für Windows ausgewertet. Die deskriptiven Statistiken umfassen vor allem Histogramme, Boxplots, Lokalisations-, Dispersionsmaße sowie Perzentile zur Beschreibung der empirischen Verteilungen. Scatterplots dienen mit Angabe des Bestimmtheitsmaßes r^2 zur Darstellung von Korrelationen. Im Bereich der analytischen Statistik wurden folgende Testverfahren mit einem Risiko $\alpha=5\%$ eingesetzt: Test des Korrelationskoeffizienten r nach Pearson, Testen von Hypothesen über Häufigkeiten (χ^2 -Test) sowie Testen von Hypothesen über Gruppenmittelwerte (t-Test bei einer Stichprobe sowie bei unabhängigen Stichproben, Welsh-Test, Mann-Whitney-U-Test und ANOVA).

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv Gruppe A

3.1.1 Die Messergebnisse der Langzeit-pH-Metrie von 545 Patienten

Dauer der Messungen und der Messintervalle

Die durchschnittliche Dauer des gesamten Messintervalls betrug nach Ausschluss der technischen Artefakte und Pseudorefluxe 22 Stunden und 18 Minuten [6h 2min - 24h].

In dieser Zeit befanden sich die Patienten durchschnittlich 13 Stunden und 31 Minuten [4h 52min – 22h 34min] in aufrechter Position und durchschnittlich 8 Stunden und 52 Minuten [0 – 17h 54min] in liegender Position. Die Summe der Mahlzeitenperioden betrug durchschnittlich eine Stunde und 47 Minuten [12min – 10h 20min]. Die Parameter der Messintervalle unterliegen, wie für die gesamte Messdauer dargestellt (Abb.10), einer unsymmetrischen Verteilung. In der Tabelle 4 und den folgenden Tabellen sind deshalb zusätzlich zu den arithmetischen Mittelwerten die Medianwerte angegeben. Die Dauer der gesamten Messperiode ohne Mahlzeitenperiode wurde berechnet und ist in der Tabelle 4 zusätzlich angegeben.

Tabelle 4 Dauer der Messintervalle

	Dauer der Messintervalle [min]				gesamt – Mahlz.
	gesamt	aufrecht	liegend	Mahlzeit	
Mittel	1338	811	532	107	1231
Median	1375	826	534	97	1264
Stabw	129,9	131,6	142,4	58,2	136,7
Min-Max	[362-1440]	[292-1354]	[0-1074]	[812-620]	[311-1383]

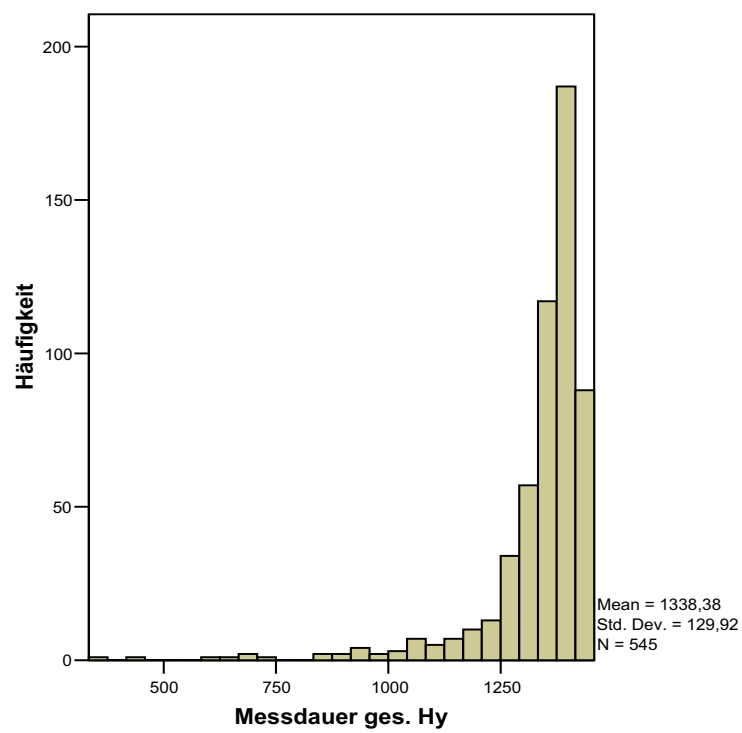


Abb.10 Häufigkeitsverteilung für die Gesamtmessdauer im Hypopharynx in der Gruppe A (n=545)

Anzahl der Refluxepisoden

Nach Ausschluss technischer Artefakte und Pseudorefluxe sowie Abzug der Mahlzeitenperioden traten bei 239 (43,8%) Patienten eine oder mehrere Refluxepisoden bis in den Hypopharynx auf. Bei 306 (56,2%) Patienten konnte kein Reflux bis in den Hypopharynx nachgewiesen werden.

Refluxepisoden in den Ösophagus wurden bei 498 (91,4%) der Patienten erfasst, nur 47 (8,6%) hatten keinen Reflux bis in den Ösophagus. (Abb.11 und 12)

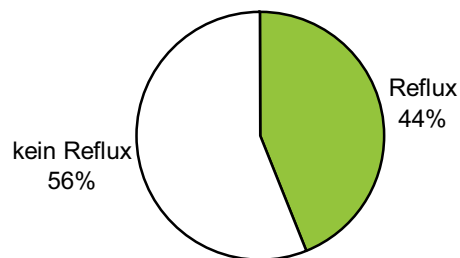


Abb.11 Anteil der Patienten (239 von 545) mit Refluxepisoden bis in den Hypopharynx

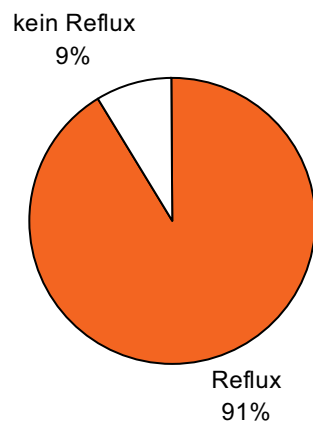


Abb.12 Anteil der Patienten (498 von 545) mit Refluxepisoden bis in den Ösophagus

Bei 70 (29,3%) der Patienten mit Reflux bis in den Hypopharynx traten Refluxepisodes auch in liegender Position auf. Kein Patient hatte Reflux ausschließlich in liegender Position. Bei 169 Patienten (70,7%) wurde in liegender Position keine Refluxepisode bis in den Hypopharynx registriert, traten Refluxepisodes also ausschließlich in aufrechter Position auf.

Von den 498 Patienten mit Reflux bis in den Ösophagus konnte bei 260 Patienten (52,2%) Refluxepisodes in liegender Position nachgewiesen werden. 238 Patienten (47,8%) hatten keinen Reflux bis in den Ösophagus in liegender Position (Abb 13).

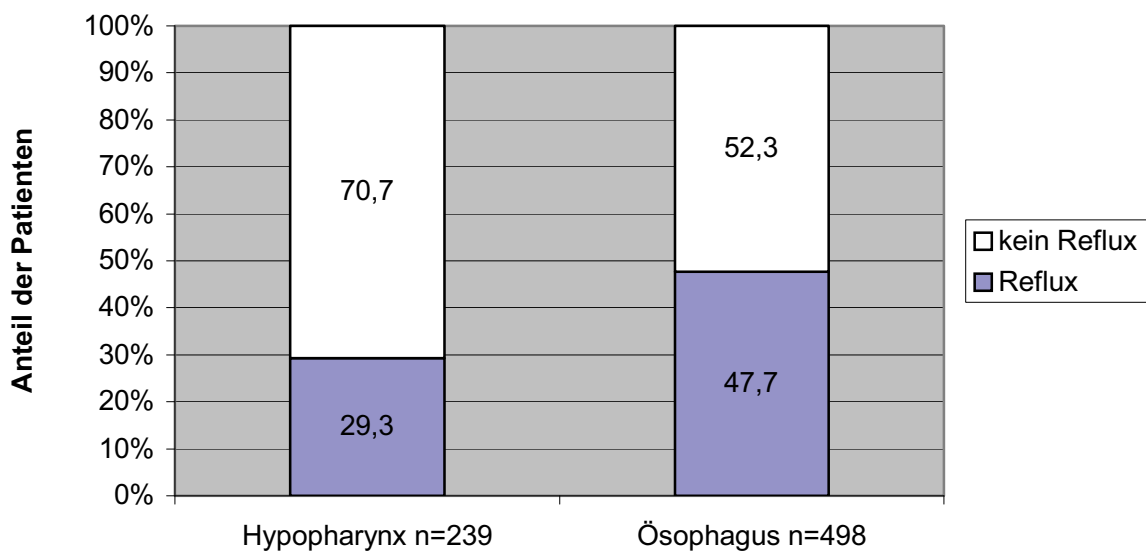


Abb.13 Anteil der refluxpositiven Patienten mit Refluxepisodes in liegender Position im Hypopharynx und Ösophagus

Die durchschnittliche Anzahl der Refluxepisoden betrug im Hypopharynx im gesamten Messintervall 18,5 [0-190], in aufrechter Position 17,9 [0-190], in liegender Position 0,6 [0-35], während der Mahlzeitenperioden 13,4 [0-99] und im gesamten Messintervall nach Abzug der Mahlzeitenperioden 5,1 [0-165].

Im Ösophagus betrug die Anzahl der Refluxepisoden im gesamten Messintervall durchschnittlich 48,0 [0-569], in aufrechter Position 43,4 [0-557], in liegender Position 4,6 [0-133], während der Mahlzeitenperioden 17,1 [0-119] und im gesamten Messintervall ohne Mahlzeitenperioden 30,8 [0-516] (Tab. 5).

Tabelle 5 Anzahl der Refluxepisoden im Hypopharynx und Ösophagus in den Messintervallen

	Anzahl der Refluxepisoden				
	gesamt	aufrecht	liegend	Mahlzeit	gesamt – Mahlz.
Hypopharynx					
Mittel	18,5	17,9	0,6	13,4	5,1
Median	12,0	12,0	0	9,0	0
Stabw	22,7	21,9	2,94	14,7	14,7
Min-Max	[0-190]	[0-190]	[0-35]	[0-99]	[0-165]
Ösophagus					
Mittel	48,0	43,4	4,6	17,1	30,8
Median	35,0	31,0	0	13,0	15,0
Stabw	54,7	50,5	11,6	15,5	48,4
Min-Max	[0-569]	[0-557]	[0-133]	[0-119]	[0-516]

Refluxindex

Nach Ausschluss der technischen Artefakte und Pseudorefluxe traten bei den Patienten der Gruppe A im Hypopharynx während des gesamten Messintervalls durchschnittlich 0,8 Refluxepisoden pro Stunde [0-9,1] auf. In aufrechter Position waren es 1,4 Refluxepisoden pro Stunde [0-14], in liegender Position 0,1 Refluxepisoden pro Stunde [0-4,2], während der Mahlzeitenperioden 8,9 Refluxepisoden pro Stunde [0-104] und im gesamten Messintervall ohne Mahlzeitenperioden 0,3 Refluxepisoden pro Stunde [0-8,3].

Im Ösophagus betrug die durchschnittliche Anzahl der Refluxepisoden pro Stunde im gesamten Messintervall 2,3 [0-36,7], in aufrechter Position 3,5 [0-69,2], in liegender Position 0,6 [0-21,6], während der Mahlzeitenperioden 11,8 [0-103,3] und im gesamten Messintervall nach Abzug der Mahlzeitenperioden 1,7 Episoden pro Stunde [0-37,6] (Tab.6).

Tabelle 6 Refluxepisoden je Stunde (Refluxindex) im Hypopharynx und Ösophagus in den Messintervallen

	Refluxindex [h ⁻¹]				
	gesamt	aufrecht	liegend	Mahlzeit	gesamt – Mahlz.
Hypopharynx					
Mittel	0,8	1,4	0,1	8,9	0,3
Median	0,5	0,8	0	5,9	0
Stabw	1,1	1,7	0,4	10,8	0,7
Min-Max	[0-9,1]	[0-14]	[0-4,2]	[0-104]	[0-8,3]
Ösophagus					
Mittel	2,3	3,5	0,6	11,8	1,7
Median	1,6	2,3	0	8,9	0,8
Stabw	3,2	5,2	1,8	12,0	3,2
Min-Max	[0-36,7]	[0-69,2]	[0-21,6]	[0-103,3]	[0-37,6]

Messdauer (absolut), in der ein pH-Wert <4 registriert wurde im jeweiligen Messintervall (Messdauer_{pH<4})

Im numerischen Analysebericht der Software wird die Zeit unterhalb des pH-Wertes 4 auf ganze Minuten gerundet angegeben.

Die Zeit, in der ein pH-Wert kleiner als vier registriert wurde, betrug nach Ausschluss der technischen Artefakte und Pseudorefluxe im Hypopharynx im gesamten Messintervall durchschnittlich 6,1 Minuten [0-78], in aufrechter Position 5,6 Minuten [0-62], in liegender Position 0,5 Minuten [0-52], während der Mahlzeitenperioden 4,1 Minuten [0-62] und im gesamten Messintervall nach Abzug der Mahlzeitenperioden 2 Minuten [0-76].

Im Ösophagus betrug die durchschnittliche Messdauer_{pH<4}, im gesamten Messintervall 34 Minuten [0-676], in aufrechter Position 25,9 Minuten [0-440], in liegender Position 8,1 Minuten [0-420], während der Mahlzeitenperioden 7,9 Minuten [0-75] und im gesamten Messintervall nach Abzug der Mahlzeitenperioden 26,1 Minuten [0-617] (Tab.7).

Tabelle 7 Messdauer_{pH<4} in den Messintervallen

	Messdauer _{pH<4} [min]				gesamt – Mahlz.
	gesamt	aufrecht	liegend	Mahlzeit	
Hypopharynx					
Mittel	6,1	5,6	0,5	4,1	2,0
Median	3,0	3,0	0	2,0	0
Stabw	9,7	8,6	3,2	6,0	6,9
Min-Max	[0-78]	[0-62]	[0-52]	[0-62]	[0-76]
Ösophagus					
Mittel	34,0	25,9	8,1	7,9	26,1
Median	16,0	13,0	0,0	5,0	8,0
Stabw	62,9	42,6	30,2	9,3	58,6
Min-Max	[0-676]	[0-440]	[0-420]	[0-75]	[0-617]

Durchschnittliche Dauer einer Refluxepisode

Die durchschnittliche Dauer einer Refluxepisode während der Langzeit-pH-Messung wird von der Auswertungssoftware nicht angegeben. Aus der durchschnittlichen Messdauer_{pH<4} und der Anzahl der Refluxepisoden im entsprechenden Messintervall lässt sich die durchschnittliche Dauer einer Refluxepisode für das betreffende Messintervall bestimmen. Da mit der Messdauer_{pH<4} jedoch ein gerundeter Wert in die Berechnung eingeht, kann der errechnete Wert nur als Darstellung einer ungefähren Größenordnung angesehen werden.

Während der gesamten Messdauer ohne Mahlzeitenperioden dauerte eine Refluxepisode im Hypopharynx durchschnittlich 0,4 min (24 sec), im Ösophagus 0,8 min (48 sec).

Eine Refluxepisode in liegender Position dauerte im Hypopharynx durchschnittlich 0,8 min (48 sec), im Ösophagus 1,8 min (108 sec) (Tab.8).

Tabelle 8 Durchschnittliche Dauer einer Refluxepisode im Hypopharynx und Ösophagus

	Anzahl der Refluxepisoden		Messdauer _{pH<4} [min]		Refluxdauer [min]	
	liegend	gesamt-Mahlz.	liegend	gesamt-Mahlz.	liegend	gesamt-Mahlz.
Hypopharynx	0,6	5,1	0,5	2,0	0,8	0,4
Ösophagus	4,6	30,8	8,1	26,1	1,8	0,8

Anteil der Messdauer mit pH-Wert kleiner als 4 je Messintervall (Fraktionszeit_{pH<4})

Der Anteil der Messdauer, in der der pH-Wert unterhalb von vier lag, betrug nach Ausschluss der technischen Artefakte und Pseudorefluxe im Hypopharynx im gesamten Messintervall durchschnittlich 0,5% [0-5,7], in aufrechter Position 0,7% [0-8,2], in liegender Position 0,1% [0-9,9] und während der Mahlzeitenperioden 4% [0-46]. Im Ösophagus betrug die Fraktionszeit_{pH<4} in der jeweiligen Messperiode im gesamten Messintervall durchschnittlich 2,6% [0-49,0], in aufrechter Position 3,2% [0-47,9], in liegender Position 1,5% [0-71,7], während der Mahlzeitenperioden 7,6% [0-59,1].

Für das gesamte Messintervall ohne die Mahlzeitenperioden wird die Fraktionszeit_{pH<4} im numerischen Auswertungsprotokoll nicht berechnet und deshalb aus den im Protokoll angegebenen durchschnittlichen absoluten Messzeiten_{pH<4} berechnet. Es liegen also für dieses Intervall gerundete Zahlenwerte für die Berechnung zugrunde. Direkte Vergleiche des Parameters zwischen den einzelnen Messperioden sind deshalb nur eingeschränkt beurteilbar.

Für die Messungen im Hypopharynx beträgt der so ermittelte Wert im gesamten Messintervall nach Abzug der Mahlzeitenperioden 0,2% [0-5,8], für den Ösophagus 2,2% [0-55,7] (Tab.9).

Tabelle 9 Durchschnittliche Fraktionszeit_{pH<4} in den Messperioden in Hypopharynx und Ösophagus

	Fraktionszeit _{pH<4} je Intervall [%]				
	gesamt	aufrecht	liegend	Mahlzeit	gesamt – Mahlz.
Hypopharynx					
Mittel	0,5	0,7	0,1	4	0,2
Median	0	0,2	0,3	0	0
Stabw	0,7	1,1	0,6	5,7	0,6
Min-Max	[0-5,7]	[0-8,2]	[0-9,9]	[0-46]	[0-5,8]
Ösophagus					
Mittel	2,6	3,2	1,5	7,6	2,2
Median	1,2	1,6	0	5,2	0,7
Stabw	4,7	5,0	5,7	8,4	4,9
Min-Max	[0-49,0]	[0-47,9]	[0-71,7]	[0-59,1]	[0-55,7]

Säurerefluxfläche im Messintervall

Im Hypopharynx betrug die Säurerefluxfläche unter Ausschluss der technischen Artefakte und Pseudorefluxe im gesamten Messintervall durchschnittlich 5,3 [0-82,5], in aufrechter Position 4,7 [0-69,1], in liegender Position 0,5 [0-82], während der Mahlzeitenperioden 3,2 [0-39,9] und im gesamten Messintervall nach Abzug der Mahlzeitenperioden 2,0 [0-82,5].

Im Ösophagus betrug die durchschnittliche Säurerefluxfläche im gesamten Messintervall 36,8 [0-1221], in aufrechter Position 27,5 [0-695], in liegender Position 9,6 [0-637,2], während der Mahlzeitenperioden 6,5 [0-177] und im gesamten Messintervall nach Abzug der Mahlzeitenperioden 30,4 [0-1155,7] (Tab.10).

Tabelle 10 Durchschnittliche Säurerefluxfläche in den Messperioden in Hypopharynx und Ösophagus

	Säurerefluxfläche [pH x]				
	gesamt	aufrecht	liegend	Mahlzeit	gesamt – Mahlz.
Hypopharynx					
Mittel	5,3	4,7	0,5	3,2	2,0
Median	2,6	2,4	0	1,7	0
Stabw	8,7	7,3	4,1	4,4	7,0
Min-Max	[0-82,5]	[0-69,1]	[0-82]	[0-39,9]	[0-82,5]
Ösophagus					
Mittel	36,8	27,5	9,6	6,5	30,4
Median	15,4	12,2	0	4,1	8,6
Stabw	90,0	59,5	44,4	10,4	84,3
Min-Max	[0-1221]	[0-695]	[0-637,5]	[0-177]	[0-1155,7]

Säurerefluxflächenindex

Im Hypopharynx betrug der Säurerefluxflächenindex nach Ausschluss der technischen Artefakte und Pseudorefluxe im gesamten Messintervall durchschnittlich 23,7 [0-362,1], in aufrechter Position 35,2 [0-455,4], in liegender Position 5,9 [0-935,3], während der Mahlzeitenperioden 192,9 [0-2063].

Im Ösophagus betrug der durchschnittliche Säurerefluxflächenindex im gesamten Messintervall 167,4 [0-5312,2], in aufrechter Position 204,0 [0-4887,0], in liegender Position 109,3 [0-7849,4] und während der Mahlzeitenperioden 370,2 [0-7984,8] (Tab.11).

Tabelle 11 Säurerefluxflächenindex in den Messperioden

	Säurerefluxflächenindex [pH x min x h ⁻¹]			
	gesamt	aufrecht	liegend	Mahlzeit
Hypopharynx				
Mittel	23,7	35,2	5,9	192,9
Median	11,4	17,8	0	101,2
Stabw	39,1	52,8	47,4	255,7
Min-Max	[0-362,1]	[0-455,4]	[0-935,3]	[0-2063]
Ösophagus				
Mittel	167,4	204,0	109,3	370,2
Median	67,8	92,5	0	250,7
Stabw	401,8	423,1	510,4	508,6
Min-Max	[0-5312,2]	[0-4887,0]	[0-7849,4]	[0-7984,8]

DeMeester-Score

Der DeMeester-Score wird von der Auswertungssoftware für die Messung im Hypopharynx und im Ösophagus angegeben. Er ist bei allen Patienten in beiden Messkanälen größer als 0. Der kleinstmögliche Wert 0,3 wurde im Ösophagus bei 8 Patienten (1,5%) und im Hypopharynx bei 68 Patienten (12,5%) gemessen. Einen Wert über 0,3 hatten im Hypopharynx 477 Patienten (87,5%) und im Ösophagus 537 Patienten (98,5%). Der DeMeester-Score beträgt durchschnittlich 2,9 [0,3- 30,1] im Hypopharynx und 10,8 [0,3-180] im Ösophagus (Tab.12).

Bei 94 Patienten (17,2%) ergab die pH-Metrie im Ösophagus einen pathologischen DeMeester-Score ($>14,72$). Abbildung 14 stellt die Verteilung der DeMeester-Werte für die Messung im Ösophagus dar.

Die Daten für die Messung im Hypopharynx werden nicht dargestellt. Die Anwendung des DeMeester-Scores für die Auswertung der Messdaten im Hypopharynx ist nicht sinnvoll (siehe Kapitel 4.3.1).

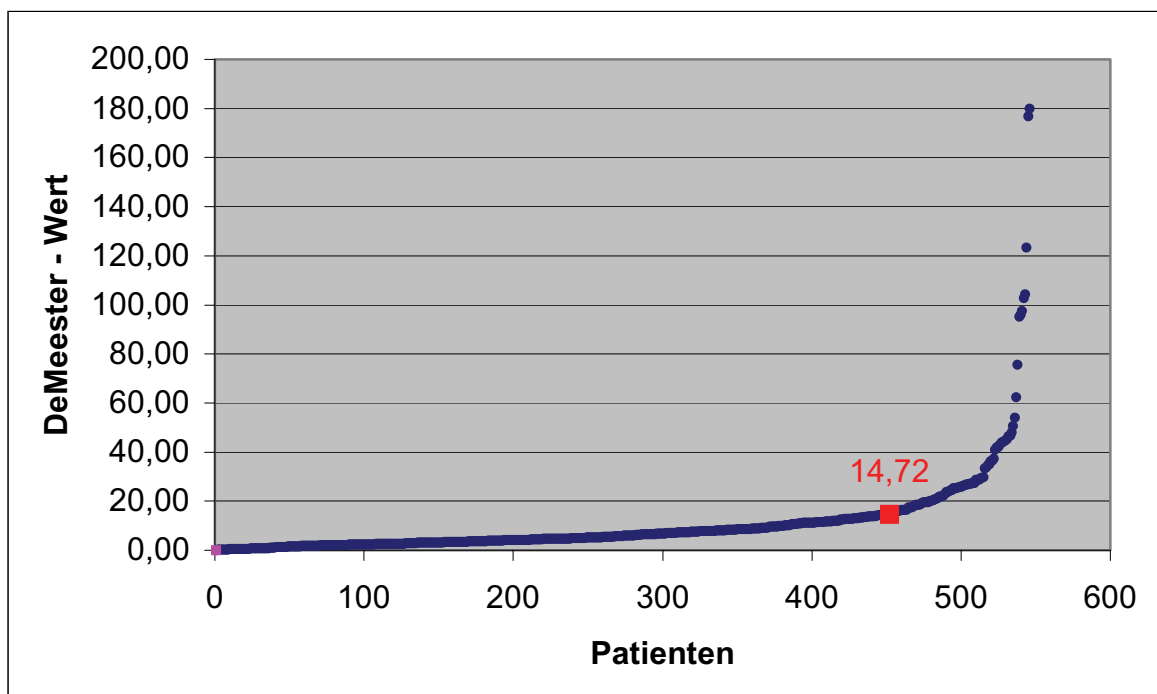


Abb.14 Verteilung der DeMeester-Werte (Ösophagus) aller Patienten in aufsteigender Ordnung unter Angabe des pathologischen DeMeester-Scores von 14,72

Tabelle 12 Durchschnittlicher DeMeester-Score
im Hypopharynx und Ösophagus

	DeMeester-Score
<hr/>	
Hypopharynx	
Mittel	2,9
Median	1,8
Stabw	3,5
Min-Max	[0,3-30,1]
Ösophagus	
Mittel	10,8
Median	5,8
Stabw	17,3
Min-Max	[0,3-180]
<hr/>	

Refluxwert

Nach der eingangs beschriebenen Formel:

$$\text{Refluxwert} = \frac{\text{Säurerefluxfläche}_{\text{Gesamt}} - \text{Säurerefluxfläche}_{\text{Mahlz.}}}{\text{Messdauer}_{\text{Gesamt}} - \text{Messdauer}_{\text{Mahlz.}}} \times 1000$$

wurde für jede Patientenmessung der entsprechende Refluxwert berechnet.

228 Patienten (41,8%) hatten einen Refluxwert >0 im Hypopharynx. Bei 317 Patienten (58,2%) war der Refluxwert im Hypopharynx =0.

Im Ösophagus wurde bei 498 Patienten (91,4%) ein positiver Refluxwert ermittelt (Refluxwert >0), bei 47 Patienten (8,6%) war der Refluxwert im Ösophagus =0 (Abb.15 und 16).

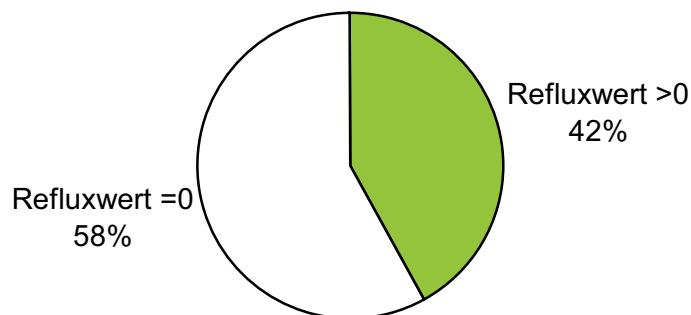


Abb.15 Anteil der Patienten mit positivem Refluxwert im Hypopharynx (n=228)

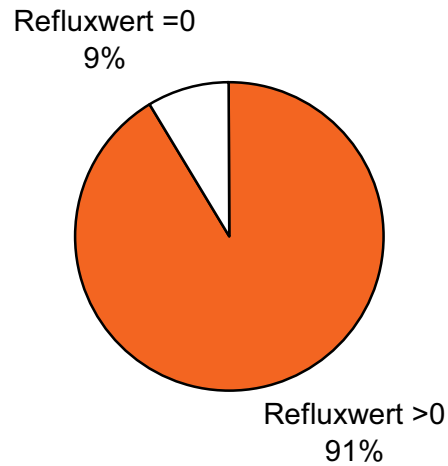


Abb.16 Anteil der Patienten mit positivem Refluxwert im Ösophagus (n=498)

Für den Hypopharynx wurde in der Gruppe A ein durchschnittlicher Refluxwert von 1,6 [0-62,4] berechnet. Der Medianwert betrug 0, die Standardabweichung 5,6. Für die Messungen im Ösophagus betrug der Refluxwert 25,0 [0-1043,0]. Der Medianwert für den Ösophagus betrug 6,9, die Standardabweichung 71,3 (Tab.13).

Tabelle 13 Mittlere Refluxwerte im Hypopharynx und Ösophagus

	Refluxwert
Hypopharynx	
Mittel	1,6
Median	0
Stabw	5,6
Min-Max	[0-62,4]
Ösophagus	
Mittel	25,0
Median	6,9
Stabw	71,3
Min-Max	[0-1043,0]

Die empirischen Verteilungen des Refluxwertes im Hypopharynx und im Ösophagus sind vergleichbar asymmetrisch linkssteil (Abb.17). Es gibt Extremwerte, die oberhalb des 3-fachen Interquartilbereiches liegen.

Aus der empirischen Verteilung der Refluxwerte im Hypopharynx (n=545) wurde das 95%-Perzentil mit 7,25 (Abb.18 und Abb.56 im Anhang) als ein Grenzwert ermittelt. Oberhalb dieses Grenzwertes liegen 27 extrem hohe Refluxwerte im Bereich von [7,26 - 62,45] (Abb.19).

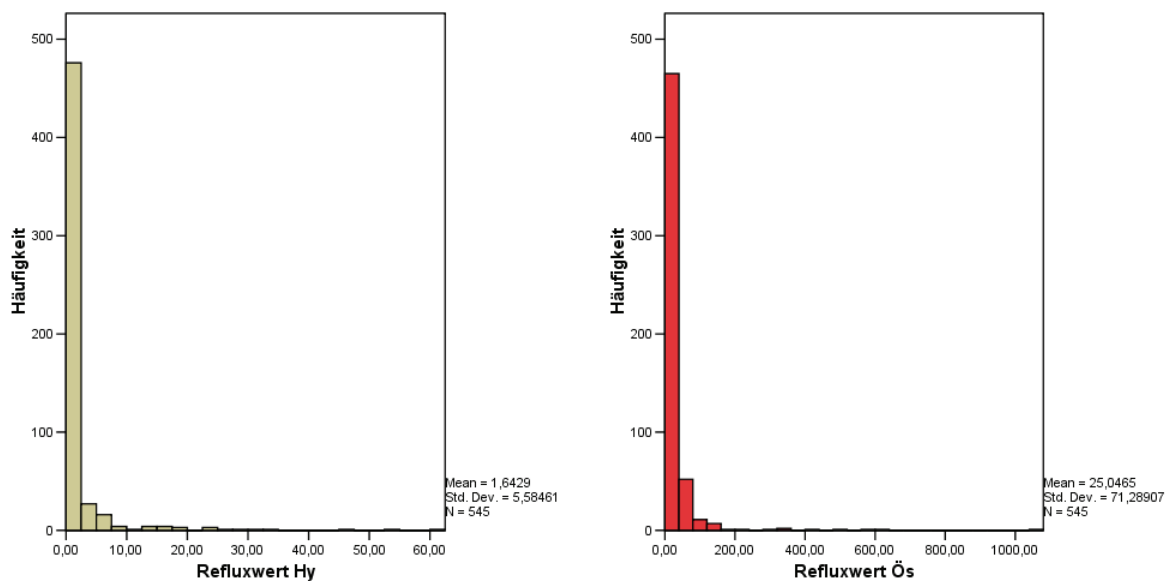


Abb.17 Histogramme der empirischen Verteilungen der Refluxwerte im Hypopharynx (links) und Ösophagus (rechts)

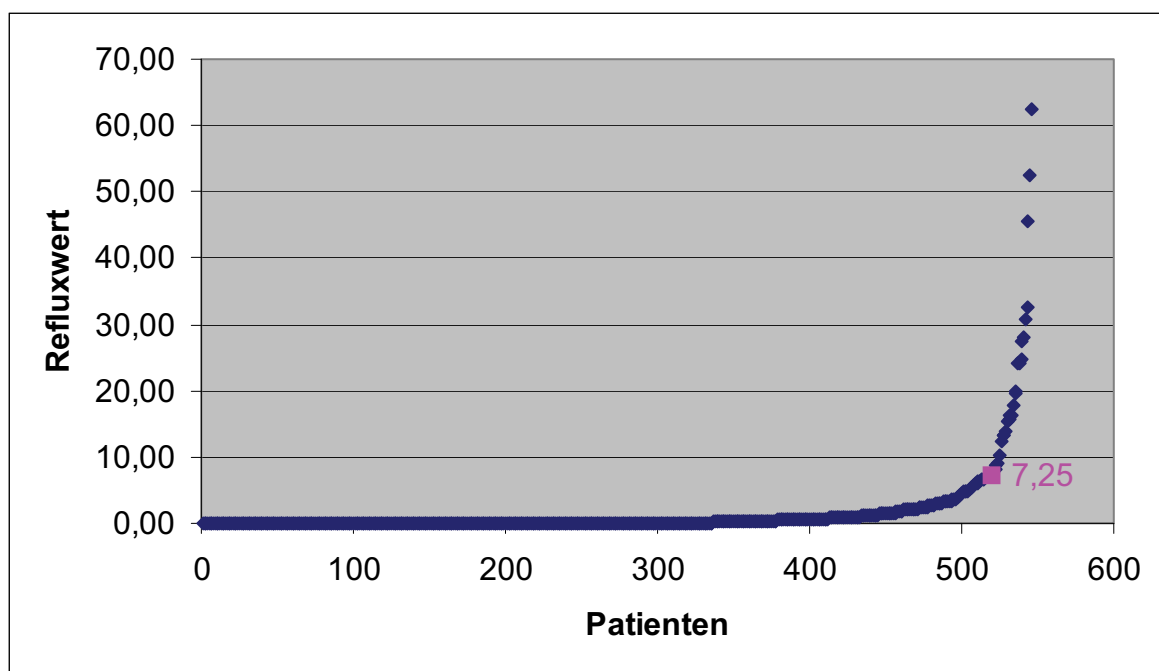


Abb.18 Verteilung der Refluxwerte im Hypopharynx (n=545). 95% aller Werte liegen unterhalb des Grenzwertes von 7,25

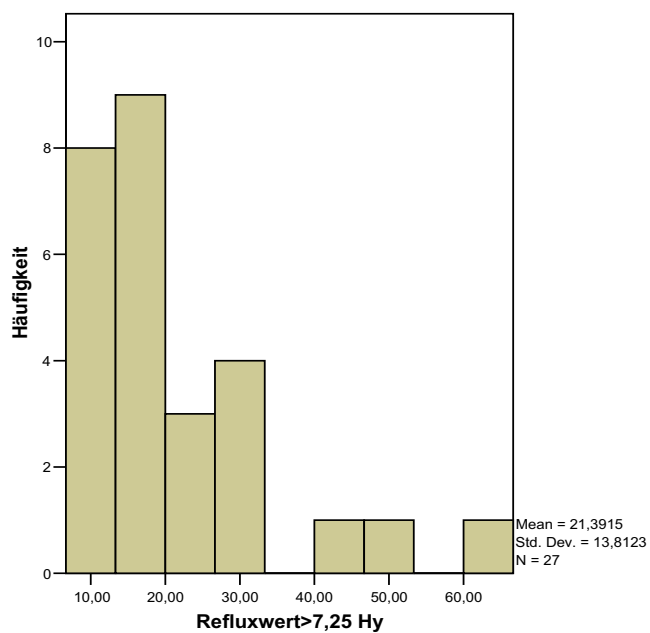


Abb.19 Histogramm der Verteilung der Refluxwerte > 7,25 im Hypopharynx

3.1.2 Der Refluxwert als score der Langzeit-pH-Metrie im Vergleich mit anderen Messwerten

Es soll betrachtet werden, inwieweit der Refluxwert geeignet ist, die Messergebnisse der 24-Stunden-pH-Metrie abzubilden.

Die tatsächlichen Refluxereignisse können durch unterschiedliche Messparameter und somit durch entsprechend unterschiedliche Zahlenwerte abgebildet werden. Das Verhältnis des Messergebnisses eines Parameters im Hypopharynx zum Messergebnis im Ösophagus ist jedoch zwischen den unterschiedlichen Messparametern vergleichbar. Tabelle 14 stellt die Mittelwerte verschiedener Messparameter denen des Refluxwertes gegenüber. Der Quotient der Mittelwerte der einzelnen Parameter im Hypopharynx und Ösophagus ist zusätzlich angegeben. Es wird deutlich, dass das tatsächliche Verhältnis der Refluxereignisse im Hypopharynx und Ösophagus zueinander unterschiedlich abgebildet wird. Der DeMeester-Score, der die Mahlzeitenperioden nicht ausschließt, weicht besonders ab.

Tabelle 14 Mittelwerte verschiedener Messparameter für die gesamte Messung

	Werte im gesamten Messintervall nach Ausschluss der Mahlzeitenperiode					DeMeester Score
	Refluxwert	Refluxfläche	Fraktionszeit _{pH<4} [%]	Anzahl der Reflux-episoden	Refluxindex [1/h]	
Hypopharynx						
Mittel	1,6	2,0	0,2	5,1	0,3	2,9
Median	0	0	0	0	0	1,8
Stabw	5,6	7,0	0,6	14,7	0,7	3,5
Min-Max	[0-62,4]	[0-82,5]	[0-5,8]	[0-165]	[0-8,3]	[0,3-30,1]
Ösophagus						
Mittel	25,0	30,4	2,2	30,8	1,7	10,8
Median	6,9	8,6	0,7	15	0,8	5,8
Stabw	71,3	84,3	4,9	48,4	3,2	17,3
Min-Max	[0-1043,0]	[0-1155,7]	[0-55,7]	[0-516]	[0-37,6]	[80,3-180]
Mittel Hypoph./ Mittel Ösoph.	0,06	0,06	0,09	0,16	0,18	0,26

Die Auswertungssoftware liefert den Wert der Säurerefluxfläche. Darüber hinaus wird die Säurerefluxfläche im Verhältnis zur Dauer der jeweiligen Messperiode als Säurerefluxflächenindex angegeben. Dies geschieht für die Messperioden: gesamt, aufrecht, liegend, Mahlzeit, postprandial. Die während der Mahlzeitenperioden registrierten pH-Änderungen gehen in die Berechnung des Säurerefluxflächenindex der Messperioden gesamt und aufrecht ein. Der Refluxwert hingegen schließt die Messungen während der Mahlzeitenperioden aus. Um dies zu verdeutlichen, soll der Einfluss der Messergebnisse der Mahlzeitenperiode auf das Gesamtmessergebnis untersucht und grafisch dargestellt werden.

Die Messperiode „gesamt“ setzt sich zusammen aus den Messperioden „aufrecht“ und „liegend“. Da die Mahlzeiten gewöhnlich nicht in liegender Position eingenommen werden, wird diese Messperiode hier nicht mit berücksichtigt. Es werden also nur die Messergebnisse der Messperiode „aufrecht“ herangezogen, um den Einfluss der Mahlzeiten auf den Säurerefluxflächenindex darzustellen. Es ist zu erwarten, dass der Säurerefluxflächenindex der Mahlzeitenperioden nicht mit dem Refluxwert der jeweiligen Messung korreliert, möglicherweise aber mit dem Säurerefluxflächenindex der Messperiode in aufrechter Position.

Die Abbildungen 20, 21 und 22 zeigen diese Zusammenhänge für den Messpunkt im Hypopharynx und im Ösophagus. Es besteht eine geringe Korrelation zwischen Säurerefluxflächenindex der Mahlzeitenperiode und Säurerefluxflächenindex in aufrechter Position ($r^2=0,4$) für die Messungen im Hypopharynx, nicht jedoch für die Messungen im Ösophagus. Die Werte des Säurerefluxflächenindex in aufrechter Position im Hypopharynx werden also durch die enthaltenen Messwerte während der Mahlzeitenperioden beeinflusst. Zwischen Refluxwert und Säurerefluxfläche der Mahlzeitenperiode besteht für die Messungen im Hypopharynx und Ösophagus jeweils kein Zusammenhang.

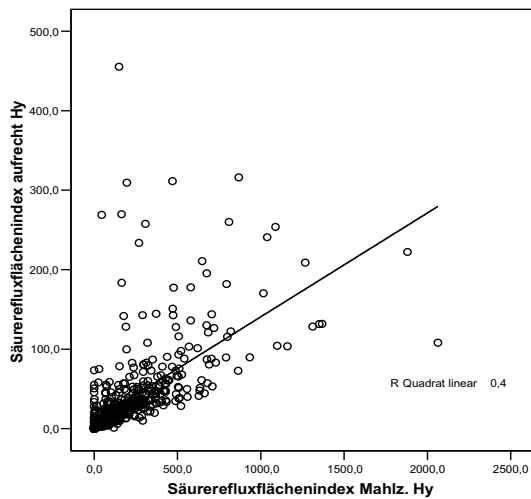


Abb.20 Scatterplot: geringe Korrelation zwischen Säurerefluxflächenindex der Mahlzeitenperiode und Säurerefluxflächenindex aufrecht ($r^2=0,4$) für die Messung im Hypopharynx

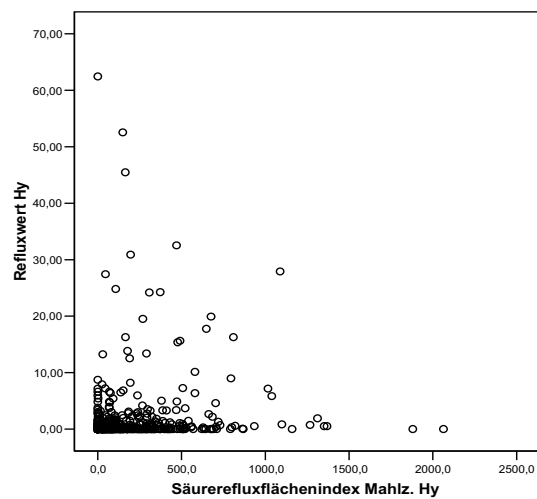


Abb.21 Scatterplot: kein Zusammenhang zwischen Säurerefluxflächenindex der Mahlzeitenperiode und Refluxwert im Hypopharynx

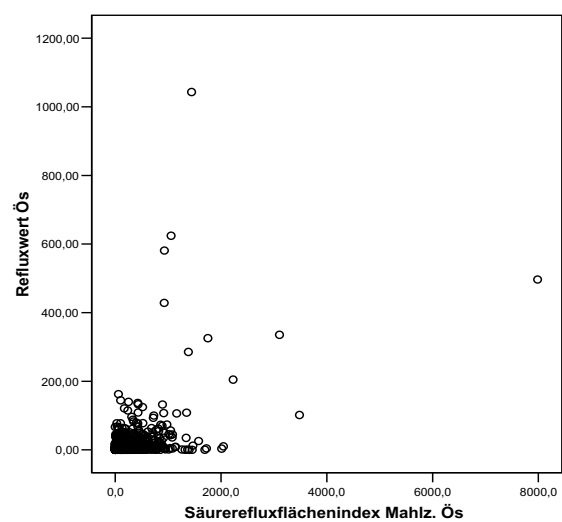
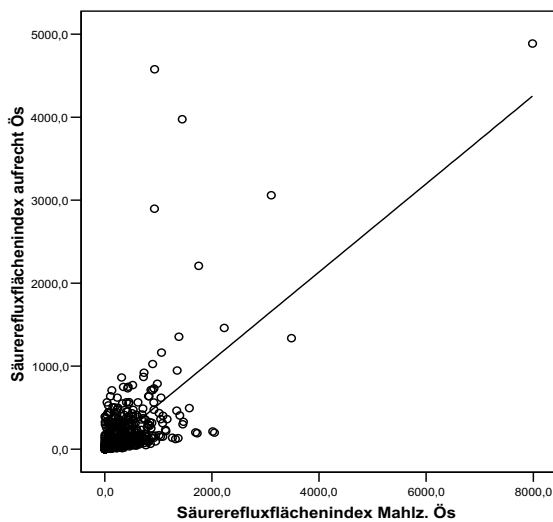


Abb.22 Scatterplots: für die Messungen im Ösophagus kein Zusammenhang zwischen Säurerefluxflächenindex der Mahlzeitenperiode und Säurerefluxflächenindex in aufrechter Position (links) bzw. Refluxwert (rechts)

3.1.3 Untersuchungen der Zusammenhänge zwischen einzelnen Messparametern

Patienten mit Messdauer_{pH<4} =0 und Anzahl der Refluxepisoden >0 und Refluxwert >0

Der Parameter Messdauer_{pH<4} wird im numerischen Analysebericht der Auswertungssoftware auf ganze Zahlen gerundet angegeben. Dadurch entstehen bei der Betrachtung im Zusammenhang mit anderen Parametern zum Teil widersprüchliche Ergebnisse.

Die Messdauer_{pH<4} betrug im Hypopharynx bei 370 Patienten (67,9%) im Gesamtintervall ohne Mahlzeitenperioden 0 Minuten. Dennoch wurden bei 67 dieser Patienten (18,1%) Refluxepisoden registriert (12,3% der Gesamtgruppe A). Durchschnittlich waren es 1,9 [1-6] Refluxepisoden.

57 Patienten (15,4%) mit einer Messdauer_{pH<4} =0 im Hypopharynx hatten einen Refluxwert >0 (10,4% der Gesamtgruppe A). Der durchschnittliche Refluxwert bei diesen Patienten betrug im Hypopharynx 0,4 [0,1-2,2].

Für 71 Patienten (13,0%) betrug die Messdauer_{pH<4} im Ösophagus 0 Minuten. Bei 25 (35,2%) dieser Patienten (4,6% der Gesamtgruppe A) wurden Refluxepisoden registriert, durchschnittlich 2,2 [1-5]. Ebenso viele Patienten mit einer Messdauer_{pH<4} =0 im Ösophagus hatten einen positiven Refluxwert im Ösophagus. Dieser betrug durchschnittlich 0,4 [0,1-1,1].

Patienten mit Refluxwert =0 und Anzahl der Refluxepisoden >0 und umgekehrt

Es ist zu erwarten, dass die Zahl der Patienten mit positivem Refluxwert und Patienten, bei denen mindestens eine Refluxepisode registriert wurde, identisch ist. 20 Patienten (3,7%) hatten jedoch einen Refluxwert =0 im Hypopharynx, obwohl die Zahl der Refluxepisoden im gesamten Messintervall ohne Mahlzeitenperioden bei ihnen größer als 0 war. Die mittlere Anzahl der Refluxepisoden bei diesen 20 Patienten betrug 1,4 [1-6].

Bei 9 Patienten (1,6%) war umgekehrt die registrierte Zahl der Refluxepisoden im gesamten Messintervall ohne Mahlzeitenperioden 0 und der Refluxwert >0. Der Refluxwert betrug bei diesen Patienten durchschnittlich 0,3 [0,1-0,7].

Bei 6 Patienten (1,1%) wurde ein Refluxwert =0 im Ösophagus gemessen, obwohl Refluxepisoden registriert wurden im gesamten Messintervall ohne Mahlzeitenperioden. Die mittlere Anzahl der Refluxepisoden betrug 2,2 [1-7]. Umgekehrt waren es auch 6 Patienten, bei denen bei positivem Refluxwert im Ösophagus keine Refluxepisoden aufgezeichnet wurden. Der durchschnittliche Refluxwert betrug bei diesen Patienten 0,5 [0,2-1,1].

Patienten mit Refluxwert >0 im Hypopharynx bei Refluxwert =0 im Ösophagus

Es ist nicht vorstellbar, dass saurer Reflux oder saure Mahlzeiten im Hypopharynx registriert werden, ohne dass sie den Ösophagus passieren und dort ebenfalls registriert werden. Dennoch wurde bei zwei Patienten (0,4%) trotz eines Refluxwertes =0 im Ösophagus ein positiver Refluxwert für den Hypopharynx ermittelt. Die Werte im Hypopharynx betrugen 0,5 bzw. 0,3. Die registrierte Zahl der Refluxepisoden im gesamten Messintervall ohne Mahlzeiten betrug bei diesen Patienten 2 bzw. 1.

Verhältnis Säurerefluxfläche des Hypopharynx und Ösophagus während der Mahlzeitenperioden zueinander

Unter der Annahme, dass während der Mahlzeitenperioden saure Speisen und Getränke als pH-Abfall über die Zeit aufgezeichnet werden und diese stets Hypopharynx und Ösophagus passieren, ist für diese Messperiode ein anderes Verhältnis von mittlerer Säurerefluxfläche im Ösophagus zu mittlerer Säurerefluxfläche im Hypopharynx zu erwarten, als im übrigen Messintervall. Außerhalb der Mahlzeitenperioden wird ein Abfall des pH-Wertes häufig nur im Ösophagus registriert (gastroösophagealer Reflux ohne gastropharyngealen Reflux). Das Verhältnis der mittleren Säurerefluxflächen im Hypopharynx und Ösophagus zueinander beträgt im gesamten Messintervall ohne Mahlzeitenperioden 1:15,2 (siehe Tab. 10). Für die Werte in den Mahlzeitenperioden ist das Verhältnis 1:2. Würden tatsächlich nur saure Speisen oder Getränke registriert, wäre ein Verhältnis von 1:1 zu erwarten.

Einfluss von Fraktionszeit_{pH<4} und Refluxindex auf den Refluxwert

Es soll die Frage beantwortet werden, ob im untersuchten Patientengut höhere Refluxwerte durch das vermehrte Auftreten von Refluxepisoden (höheren Refluxindex) oder durch länger andauernde Refluxepisoden (größere Fraktionszeit_{pH<4}) verursacht werden.

In die Berechnung des Refluxwertes geht die Säurerefluxfläche als Faktor ein. Deshalb liegen höheren Refluxwerten größere Säurerefluxflächen zugrunde. Diese Säurerefluxflächen werden wiederum bestimmt durch längere Zeiten, in denen ein pH-Wert<4 registriert wird und/oder stärkere Amplituden der pH-Werte im sauren Bereich. Längere Zeiten, in denen saure Werte aufgezeichnet werden, können durch länger andauernde Refluxepisoden oder durch eine höhere Anzahl der Refluxepisoden verursacht werden.

Abbildung 23 veranschaulicht die signifikante Korrelation zwischen Refluxwert und Fraktionszeit_{pH<4} im gesamten Messintervall ohne Mahlzeitenperioden für die Messungen im Hypopharynx. Zwischen Refluxwert und Refluxindex existiert eine

solche Korrelation nicht (Abb.24). Der Refluxwert wird also eher durch die Dauer als durch die Anzahl der einzelnen Refluxepisoden beeinflusst.

Für die Messungen im Ösophagus besteht weder eine Korrelation zwischen Refluxwert und Fraktionszeit $\text{pH}<4$, noch zwischen Refluxwert und Refluxindex (Abb.25 und 26).

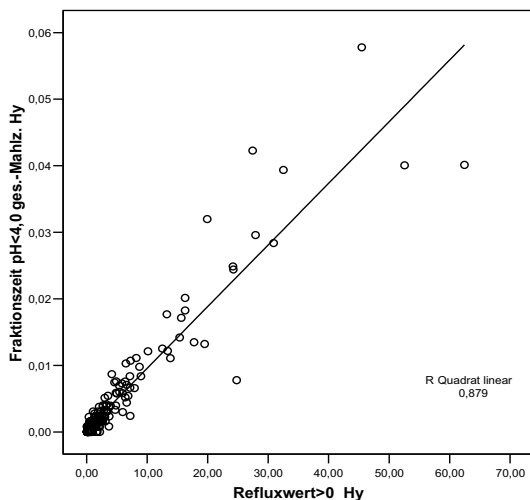


Abb.23 Scatterplot: Korrelation zwischen dem Refluxwert und der Fraktionszeit_{pH<4} ges.-Mahlz. im Hypopharynx ($r^2=0,88$, $p<0,01$)

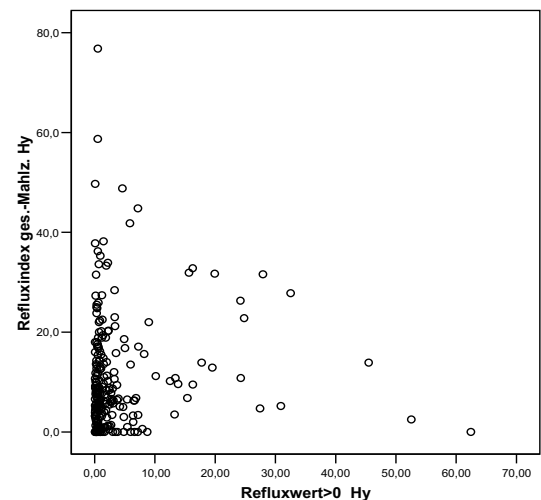


Abb.24 Scatterplot: kein Zusammenhang zwischen Refluxwert und Refluxindex ges.-Mahlz. im Hypopharynx

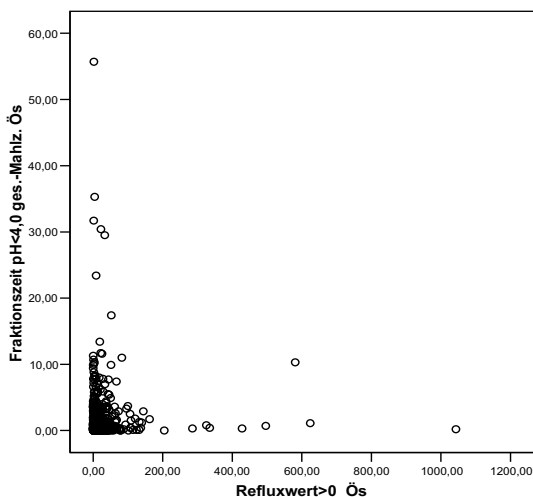


Abb.25 Scatterplot: kein Zusammenhang zwischen Refluxwert und Fraktionszeit_{pH<4} ges.-Mahlz. im Ösophagus

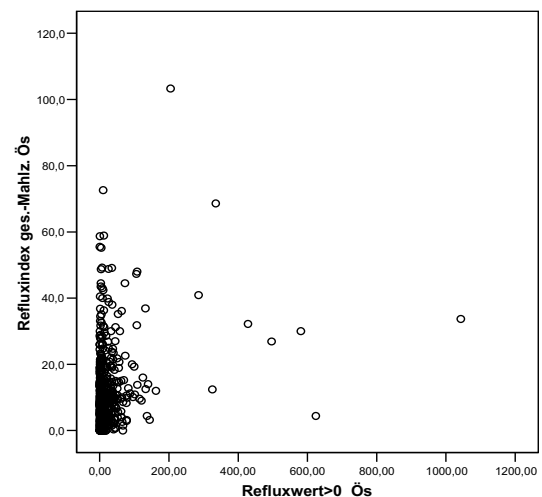


Abb.26 Scatterplot: kein Zusammenhang zwischen Refluxwert und Refluxindex ges.-Mahlz. im Ösophagus

Der DeMeester-Score im Vergleich mit anderen Messparametern

Der DeMeester-Score wird von der Auswertungssoftware für den Hypopharynx und den Ösophagus angegeben. Obwohl der Wert für die Beurteilung des gastroösophagealen Refluxes beschrieben wurde, stellt sich die Frage, ob er eventuell auch zur Charakterisierung von Refluxepisoden bis in den Hypopharynx Anwendung finden kann.

Hierfür werden im folgenden die Korrelationen: DeMeester-Score / Refluxwert sowie DeMeester-Score / Säurerefluxflächenindex der gesamten Messperiode (inkl. Mahlzeitenperioden) im Hypopharynx und Ösophagus analysiert.

Für die Messungen im Hypopharynx ist aus dem Scatterplott (Abb.27) eine geringe Korrelation zwischen DeMeester-Score und Refluxwert zu erkennen (Bestimmtheitsmaß $r^2=0,52$). Im Gegensatz dazu korrelieren der DeMeester-Score und der Säurerefluxflächenindex für die Gesamtmessung im Hypopharynx signifikant ($r^2=0,82$, $p<0,0001$) (Abb.28). Mit 82% lässt sich der überwiegende Anteil der Variabilität des DeMeester-Scores durch die Variabilität der Werte des Säurerefluxflächenindex (mit Mahlzeitenperioden) erklären.

Im Hypopharynx liefert der Refluxwert also deutlich vom DeMeester-Score abweichende Ergebnisse. Der DeMeester-Score stimmt hier mit den Messergebnissen der Säurerefluxfläche der Gesamtmessperiode überein, die jedoch durch die enthaltenen Messergebnisse der Mahlzeitenperioden falsche Aussagen zur tatsächlichen Refluxaktivität treffen.

Für die Messungen im Ösophagus korrelieren DeMeester-Score und Refluxwert ($r^2=0,87$, $p<0,0001$), sowie DeMeester und Säurerefluxflächenindex (gesamte Messperiode) ($r^2=0,89$, $p<0,0001$) signifikant (Abb.29 und 30).

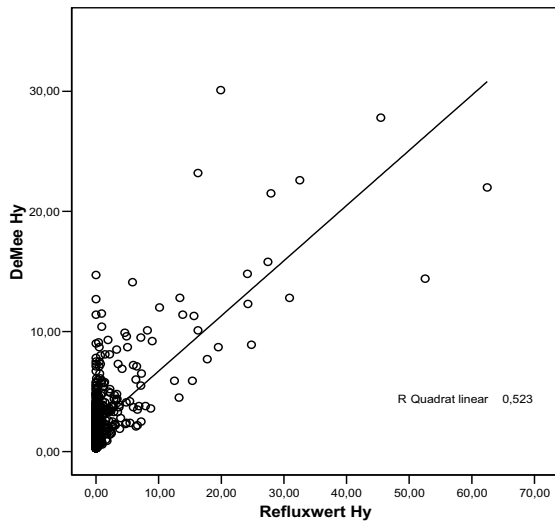


Abb.27 Scatterplott Hypopharynx: geringe Korrelation zwischen DeMeester-Score und Refluxwert ($r^2=0,52$)

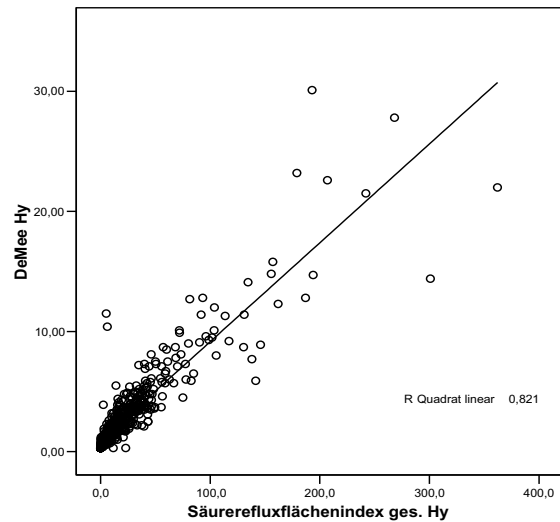


Abb.28 Scatterplott Hypopharynx: Korrelation von DeMeester-Score und Säurerefluxflächenindex (mit Mahlzeitenperiode) ($r^2=0,82$, $p<0,0001$)

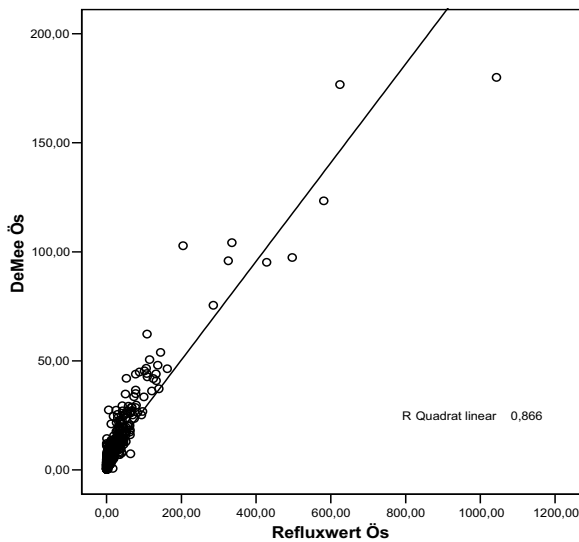


Abb.29 Scatterplott: Korrelation von DeMeester-Score im Ösophagus und Refluxwert im Ösophagus ($r^2=0,87$, $p<0,0001$)

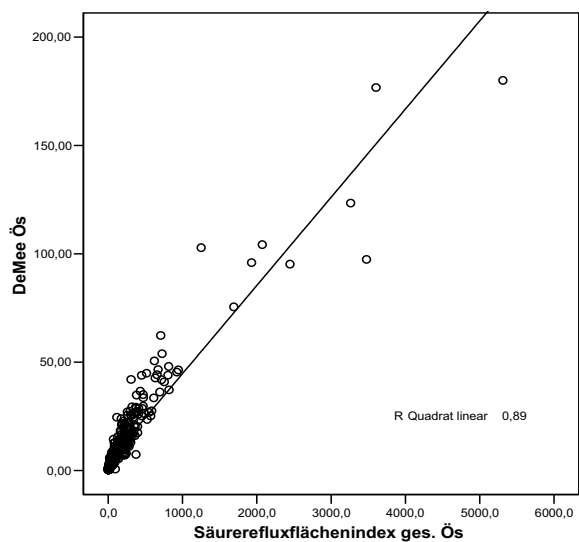


Abb.30 Scatterplott: Korrelation von DeMeester-Score im Ösophagus und Säurerefluxflächenindex (mit Mahlzeitenperiode) im Ösophagus ($r^2=0,89$, $p<0,0001$)

3.1.4 Reflux bei Frauen und Männern

Der durchschnittliche Refluxwert der Männer ist für den Hypopharynx etwa doppelt so hoch, wie der der Frauen. Hingegen ist der Refluxwert für den Ösophagus bei Frauen und Männern etwa gleich (Tab.15).

Gibt es einen Unterschied zwischen Männern und Frauen hinsichtlich der Abhängigkeit der Refluxstärke von Refluxdauer oder –anzahl?

Wie für die Gesamtmenge der Patienten bestehen für die Gruppe der Frauen und Männer jeweils signifikante Korrelationen zwischen dem Refluxwert und der Fraktionszeit_{pH<4} im Hypopharynx (Abb.31). Keine Korrelation besteht für Refluxwert und Fraktionszeit_{pH<4} im Ösophagus und für Refluxwert und Refluxindex in Hypopharynx und Ösophagus (Abb.32, 33 und 34).

Tabelle 15 Refluxwert bei Frauen und Männern

	Refluxwert weibl (n=320)	Refluxwert männl. (n=225)	Refluxwert alle (n=545)
Hypopharynx			
Mittel	1,2	2,3	1,6
Median	0	0	0
Stabw	3,5	7,6	5,6
Min-Max	[0-24,8]	[0-62,4]	[0-62,4]
Ösophagus			
Mittel	26,3	23,2	25,0
Median	5,1	9,3	6,9
Stabw	84,3	47,1	71,3
Min-Max	[0-1043,0]	[0-580,9]	[0-1043,0]

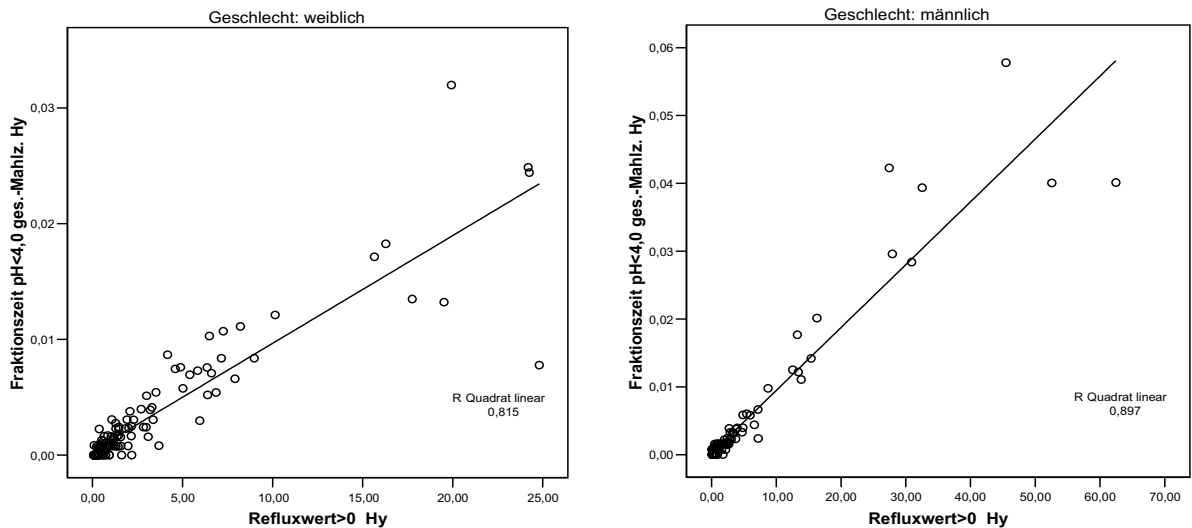


Abb.31 Scatterplots: Korrelation von Refluxwert und Fraktionszeit_{pH<4} gesamt-Mahlzeit im Hypopharynx bei Frauen ($r^2=0,81$, $p<0,01$) (links) und bei Männern ($r^2=0,90$, $p<0,01$) (rechts)

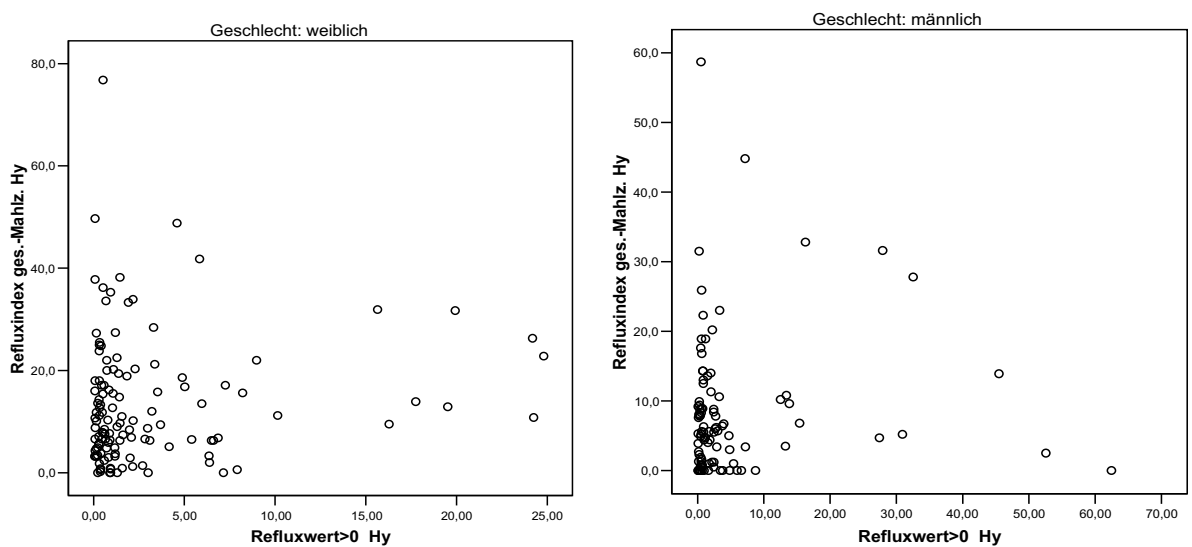


Abb.32 Scatterplots: kein Zusammenhang zwischen Refluxwert und Refluxindex gesamt-Mahlzeit im Hypopharynx bei Frauen (links) und bei Männern (rechts)

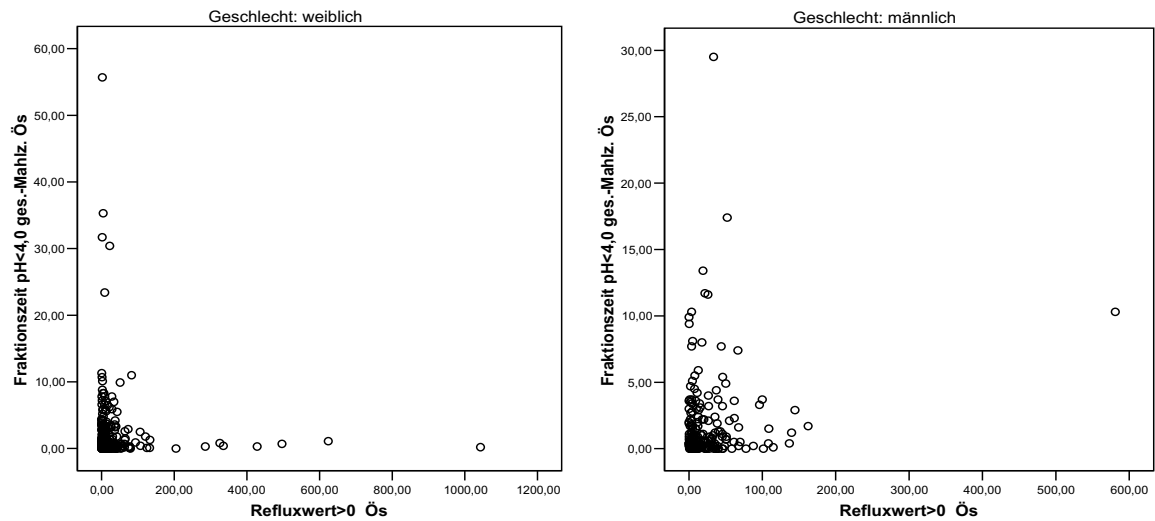


Abb.33 Scatterplots: kein Zusammenhang zwischen Refluxwert und Fraktionszeit_{pH<4} gesamt-Mahlzeit im Ösophagus bei Frauen (links) und bei Männern (rechts)

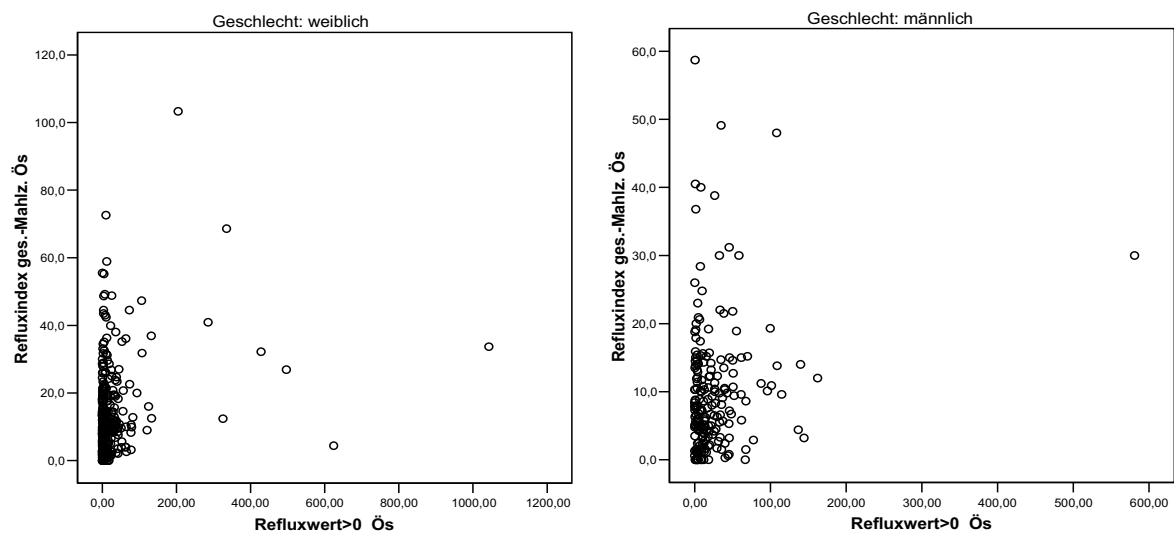


Abb.34 Scatterplots: kein Zusammenhang zwischen Refluxwert und Refluxindex gesamt-Mahlzeit im Ösophagus bei Frauen (links) und bei Männern (rechts)

3.1.5 Reflux und Alter der Patienten

Die Patienten werden in sieben Altersgruppen eingeteilt, um zu klären, ob in Abhängigkeit vom Alter unterschiedliche Refluxwerte ermittelt werden. Die Refluxwerte der Altersgruppe „31-40 Jahre“ (n=89) sind im Mittel höher als die der anderen Altersgruppen (Abb. 35). Dies spiegelt sich vergleichsweise im DeMeester-Score (Abb. 36) nicht wider. Signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen konnten nicht nachgewiesen werden.

Zur weiteren Untersuchung sind die Gruppen geschlechtsspezifisch aufgeteilt worden. Auffällig hoch sind die Refluxwerte im Hypopharynx in der Altersgruppe „31-40 Jahre“ bei den Männern (n=32) (Abb.37 und 38). Signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen in beiden Geschlechtergruppen konnten nicht nachgewiesen werden.

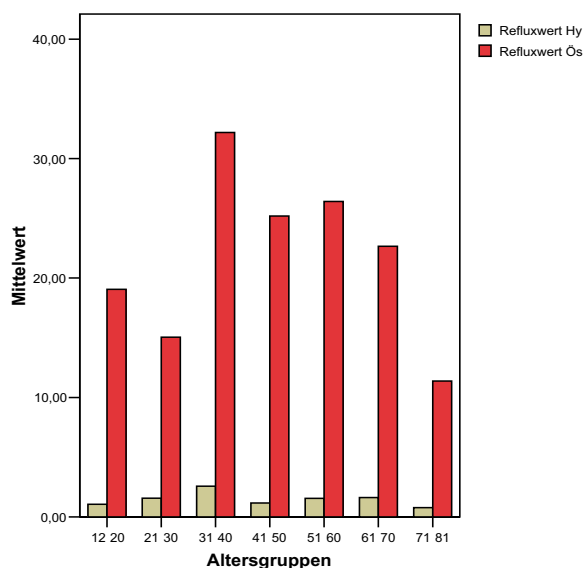


Abb.35 Refluxwerte im Hypopharynx und Ösophagus in den Altersgruppen

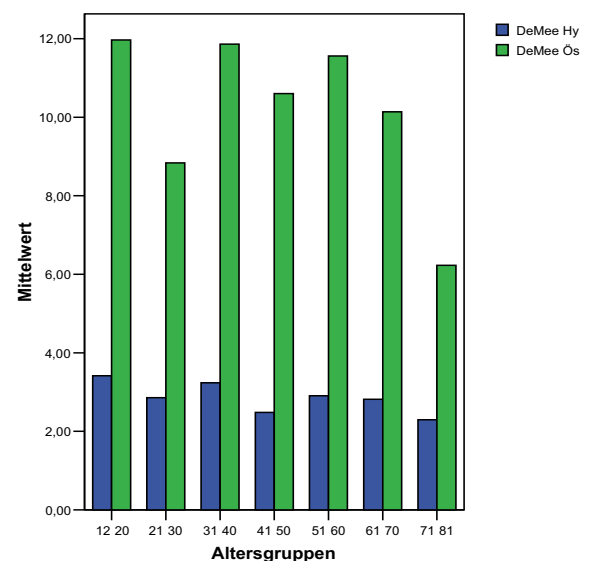


Abb.36 DeMeester-Werte im Hypopharynx und Ösophagus in den Altersgruppen

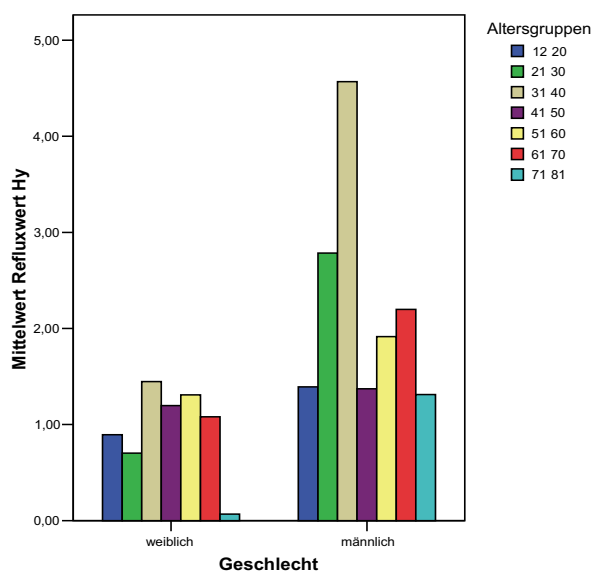


Abb.37 Refluxwerte im Hypopharynx in den Altersgruppen geschlechts-spezifisch

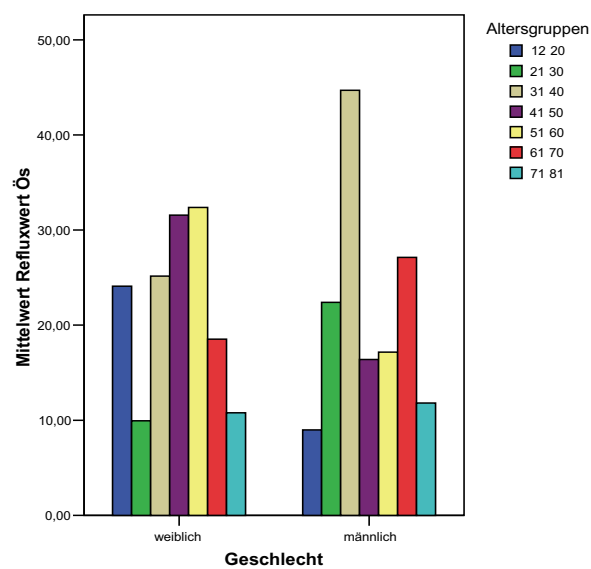


Abb.38 Refluxwerte im Ösophagus in den Altersgruppen geschlechts-spezifisch

3.1.6 Reflux in liegender Position

Nur bei 70 Patienten (29,3%) mit positivem Refluxwert im Hypopharynx (n=239) wurden Refluxepisoden auch in liegender Position festgestellt.

Es ist zu klären, ob in liegender Position ein gastroösophagealer Reflux leichter bis in den Hypopharynx gelangen kann als in aufrechter Position. Dies würde sich in einem unterschiedlichen Verhältnis Hypopharynx/Ösophagus des jeweiligen Messparameters in liegender und aufrechter Position widerspiegeln. Zur Charakterisierung des Refluxes in liegender und aufrechter Position wurden die Parameter Messdauer_{pH<4} und Refluxfläche herangezogen, da der Refluxwert nur für die gesamte Messung gebildet wird. Unter der Voraussetzung, dass die Mahlzeiten ausschließlich in aufrechter Position eingenommen wurden, konnte der Wert der Periode „Mahlzeiten“ vom Wert der Periode „aufrecht“ subtrahiert werden.

Das Verhältnis der Messdauer_{pH<4} im Hypopharynx zur Messdauer_{pH<4} im Ösophagus beträgt 1:12,0 in aufrechter Position (ohne Mahlzeiten). In liegender Position ist das Verhältnis ähnlich. Es beträgt 1:16,2 (Tab.16).

Auch das Verhältnis von Refluxfläche im Hypopharynx zu Refluxfläche im Ösophagus unterscheidet sich in aufrechter Position nicht wesentlich von dem in liegender Position. Es beträgt 1:14,0 in aufrechter Position. Für die Messperiode in liegender Position beträgt das Verhältnis 1:19,2 (Tab.17). Das Verhältnis ist jeweils in liegender Position etwas geringer.

Das Verhältnis der Anzahl der Refluxepisoden im Hypopharynx zur Anzahl im Ösophagus ist ebenfalls in liegender Position (1:7,7) kleiner als in aufrechter Position ohne Mahlzeiten (1:5,8). Das heißt, in liegender Position ist die Anzahl der Refluxepisoden, die den Hypopharynx erreichen, verhältnismäßig geringer als in aufrechter Position (ohne Mahlzeiten) (Tab.18).

Tabelle 16 Verhältnis Messdauer_{pH<4} Hypopharynx / Ösophagus in aufrechter und liegender Position

	Messdauer _{pH<4} [min]			
	aufrecht	Mahlzeit	aufrecht-Mahlz.	liegend
Hypopharynx				
Mittel	5,6	4,1	1,5	0,5
Ösophagus				
Mittel	25,9	7,9	18,0	8,1
Hypoph.: Ösoph.			1:12,0	1:16,2

Tabelle 17 Verhältnis Refluxfläche Hypopharynx / Ösophagus in aufrechter und liegender Position

	Säurerefluxfläche [pH x min]			
	aufrecht	Mahlzeit	aufrecht-Mahlz.	liegend
Hypopharynx				
Mittel	4,7	3,2	1,5	0,5
Ösophagus				
Mittel	27,5	6,5	21	9,6
Hypoph.: Ösoph.			1:14,0	1:19,2

Tabelle 18 Verhältnis Anzahl der Refluxepisoden Hypopharynx / Ösophagus in aufrechter und liegender Position

	Anzahl der Refluxepisoden			
	aufrecht	Mahlzeit	aufrecht-Mahlz.	liegend
Hypopharynx				
Mittel	17,9	13,4	4,5	0,6
Ösophagus				
Mittel	43,4	17,1	26,3	4,6
Hypoph.: Ösoph.			1:5,8	1:7,7

Es soll weiterhin die Frage beantwortet werden, ob sich die Refluxereignisse in liegender Position von denen in aufrechter Position unterscheiden. Hierfür wurde analog zu den Untersuchungen im Kapitel 3.1.3 betrachtet, ob eher Dauer oder Anzahl der Refluxepisoden das Messergebnis in der Messperiode „liegend“ beeinflussen. Der Refluxwert wird ausschließlich für die gesamte Messung ermittelt. Der Säurerefluxflächenindex für die Messperioden in liegender Position beschreibt die Stärke der Refluxes in diesem Messintervall vergleichbar mit dem Refluxwert für die gesamte Messperiode. Es wird die Abhängigkeit des Säurerefluxflächenindex von Fraktionszeit_{pH<4} bzw. Refluxindex im Messintervall „liegend“ betrachtet.

Abbildung 39 veranschaulicht die signifikante Korrelation von Säurerefluxflächenindex und Fraktionszeit_{pH<4} in liegender Position für die Messungen im Hypopharynx. Abbildung 40 veranschaulicht, dass zwischen Säurerefluxflächenindex und Refluxindex in liegender Position kein Zusammenhang besteht.

Dies entspricht den Ergebnissen für die gesamte Messperiode ohne Mahlzeiten. (Abb.23 und 24), wobei der Säurerefluxflächenindex der Messperiode „liegend“ als Refluxwert für diese Messperiode betrachtet wird.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen für die Messungen in der gesamten Messperiode ohne Mahlzeiten (Abb.25) besteht im Ösophagus auch für die Messung in liegender Position eine signifikante Korrelation zwischen Säurerefluxflächenindex und Fraktionszeit_{pH<4} (Abb.41).

Wie für die Messungen in der gesamten Messperiode (Abb.26) besteht auch bei den Refluxepisoden in liegender Position kein Zusammenhang zwischen Säurerefluxflächenindex und Refluxindex (Abb.42).

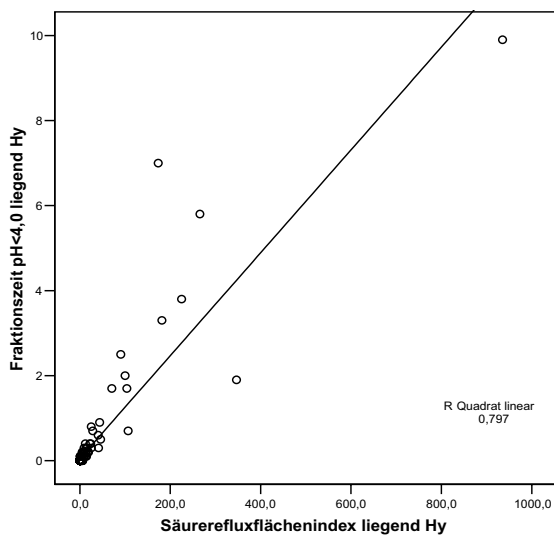


Abb.39 Scatterplot: signifikante Korrelation zwischen Säurerefluxflächenindex und Fraktionszeit_{pH<4} im Hypopharynx in liegender Position ($r^2=0,80$, $p<0,01$)

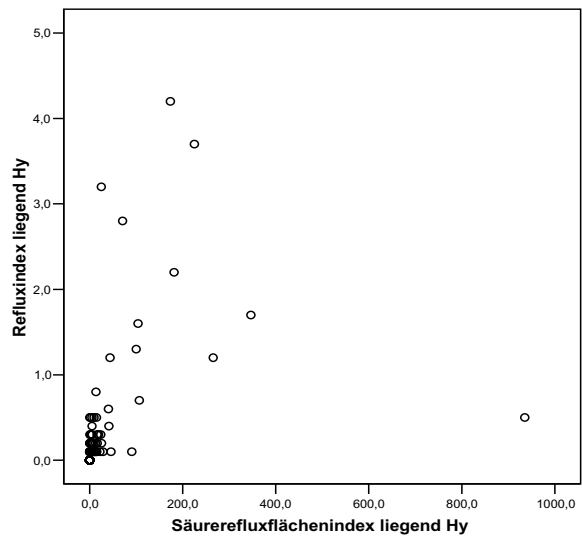


Abb.40 Scatterplot: kein Zusammenhang zwischen Säurerefluxflächenindex und Refluxindex im Hypopharynx in liegender Position

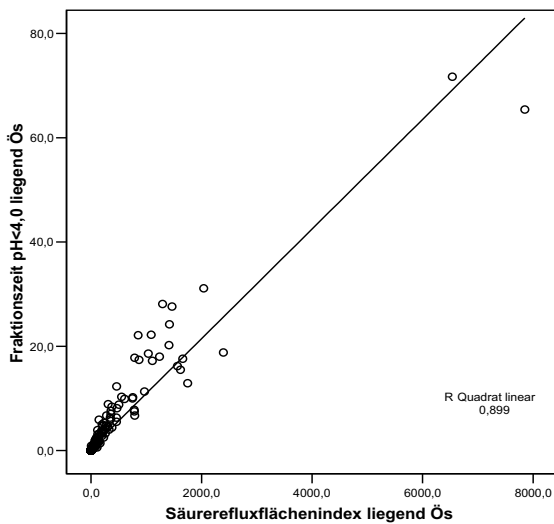


Abb.41 Scatterplot: signifikante Korrelation zwischen Säurerefluxflächenindex und Fraktionszeit_{pH<4} im Ösophagus in liegender Position ($r^2=0,90$, $p<0,01$)

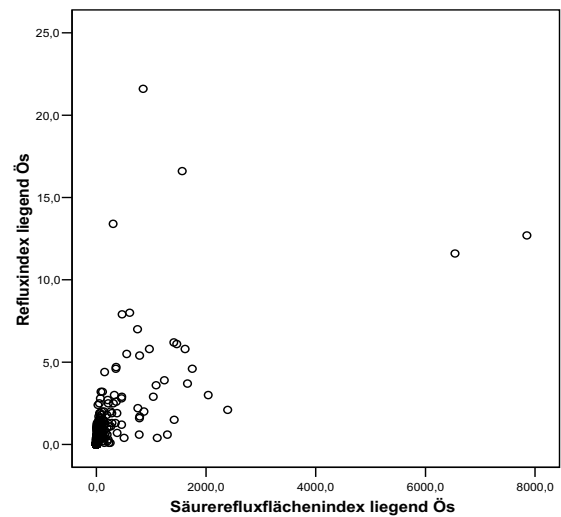


Abb.42 Scatterplot: kein Zusammenhang zwischen Säurerefluxflächenindex und Refluxindex im Ösophagus in liegender Position

3.1.7 Vergleich der Messwerte in Hypopharynx und Ösophagus

Es soll die Frage beantwortet werden, ob ein Zusammenhang zwischen den Messwerten im Ösophagus und den Messwerten im Hypopharynx besteht, ob von den Messwerten im Ösophagus auf zu erwartende Messergebnisse im Hypopharynx geschlossen werden kann. Muss also überhaupt im Hypopharynx gemessen werden?

Zur Beantwortung dieser Frage werden jeweils die Parameter Refluxwert und Refluxindex (ohne Mahlzeitenperioden) hinsichtlich einer möglichen Korrelation ihrer Werte in Hypopharynx und Ösophagus betrachtet.

Die Scatterplots mit den Bestimmtheitsmaßen sowie die Tests der Korrelationskoeffizienten zeigen keine Korrelationen zwischen den Refluxwerten im Ösophagus und Hypopharynx ($r^2=0,06$) (Abb.43). Höher ist das Bestimmtheitsmaß für die Korrelation zwischen Refluxindex im Ösophagus und Refluxindex im Hypopharynx ist mit $r^2=0,48$, aber nicht signifikant (Abb.44). Für die Anzahl der Refluxepisoden je Stunde besteht also möglicherweise ein Zusammenhang der Werte der Messung im Ösophagus und denen im Hypopharynx. Für den Refluxwert gilt dies nicht.

Der mögliche Zusammenhang wurde zusätzlich für den Parameter Fraktionszeit_{pH<4} und den DeMeester-Score betrachtet (Abb.45 und 46). Die Werte beider Parameter im Ösophagus und Hypopharynx korrelieren nicht.

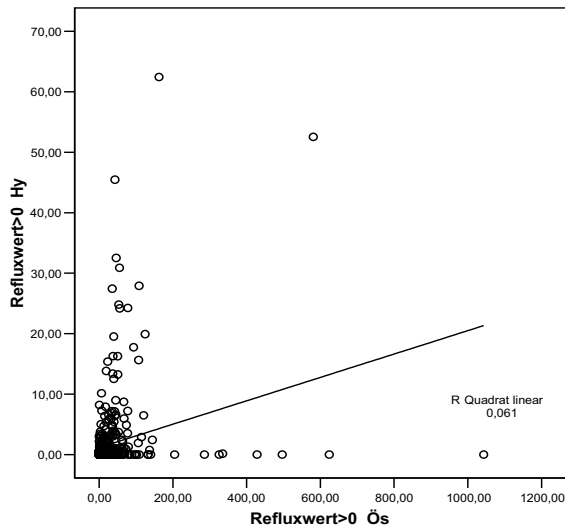


Abb.43 Scatterplott: kein Zusammenhang zwischen Refluxwert im Ösophagus und Hypopharynx

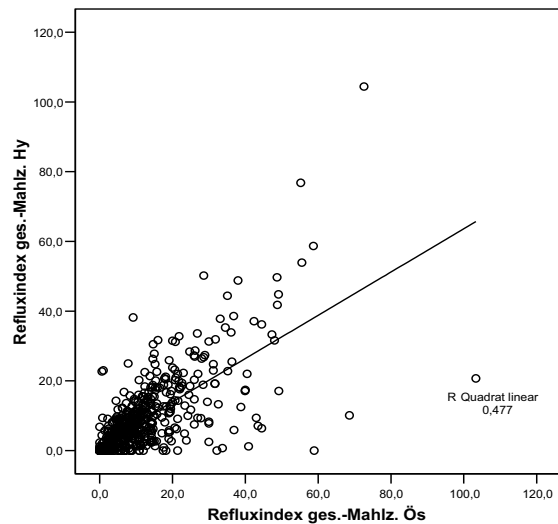


Abb.44 Scatterplott: geringe Korrelation ($r^2=0,48$) zwischen Refluxindex gesamt-Mahlzeit im Ösophagus und Hypopharynx

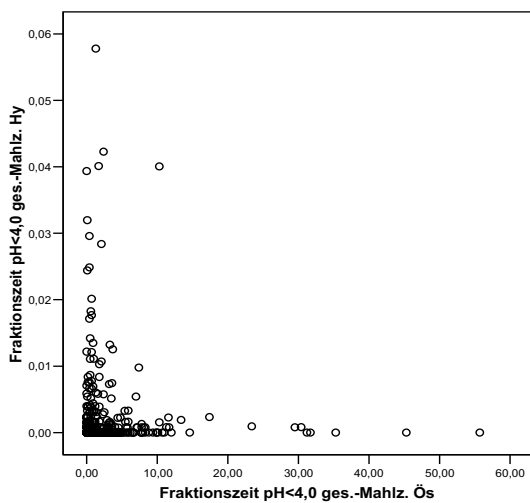


Abb.45 Scatterplott: kein Zusammenhang zwischen Fraktionszeit_{pH<4} gesamt-Mahlzeit im Ösophagus und Hypopharynx

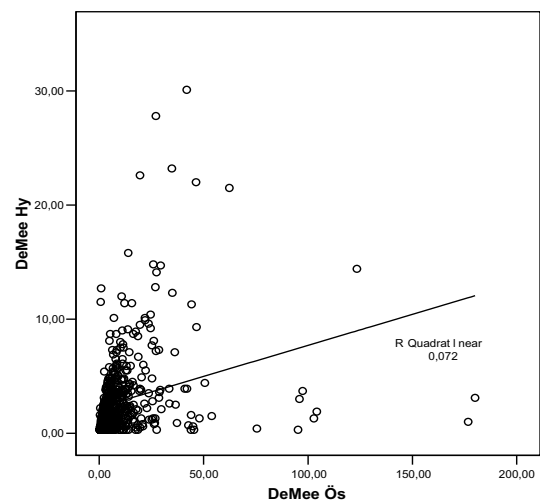


Abb.46 Scatterplott: kein Zusammenhang zwischen DeMeester-Score im Ösophagus und Hypopharynx

3.2 Patientenkollektiv Gruppe B

Die Patienten der Gruppe A, deren Fragebogen zur Anamneseerhebung für die Auswertung zur Verfügung stand, sind in der Gruppe B zusammengefasst. In dieser Gruppe zeigte die Langzeit-pH-Metrie bei 59 (51,8%) Patienten das Auftreten von einzelnen oder mehreren Refluxepisoden bis in den Hypopharynx. Bis zum Messpunkt im mittleren Ösophagus gelangte bei 104 (91,2%) der Patienten Reflux.

Einen positiven Refluxwert ergab die Messung bei 54 (47,4%) Patienten für den Hypopharynx und bei 106 (93%) für den Messpunkt im Ösophagus. Einen Refluxwert=0 hatten 60 Patienten (52,6%) im Hypopharynx und 8 Patienten (7,0%) im Ösophagus.

Ein Patient hatte einen Refluxwert von 0,16, obwohl keine Refluxepisode im Hypopharynx registriert wurde. Bei sechs Patienten war trotz aufgezeichneter Refluxepisoden der Refluxwert =0 (siehe Kapitel 3.1.3).

Der Refluxwert betrug durchschnittlich 1,7 [0-27,9] im Hypopharynx und 24,2 [0-335,2] im Ösophagus. Die Anzahl der registrierten Refluxepisoden betrug im Hypopharynx durchschnittlich 6,7 [0-96,0] im Ösophagus 39,9 [0-504,0].

Tabelle 19 zeigt in einer Gegenüberstellung der statistischen Kenngrößen zum Refluxwert, dass Gruppe B eine repräsentative Teilgruppe der Gesamtgruppe A bezüglich des Parameters „Refluxwert“ ist (* kennzeichnet Signifikanzen).

Tabelle 19 Gegenüberstellung der Refluxwerte in Gruppe A und Gruppe B

	Refluxwert	
	Gruppe B (n=114)	Gruppe A (n=545)
Hypopharynx		
Mittel	1,7*	1,6
Median	0	0
Stabw	3,8	5,6
Min-Max	[0-27,9]	[0-62,4]
Ösophagus		
Mittel	24,2*	25,0
Median	9,4	6,9
Stabw	40,6	71,3
Min-Max	[0-335,2]	[0-1043,0]

3.2.1 Zusammenhang zwischen ermittelten Messergebnissen und einzelnen Symptomen

Für die Untersuchungen eines möglichen Zusammenhanges von gastroösophagealem bzw. gastropharyngealem Reflux und anamnestischen Angaben der Patienten wurde für die Beurteilung der gastroösophagealen und gastropharyngealen Refluxes der Refluxwert herangezogen. Ein Refluxwert größer als 0 bedeutet hierbei das Vorliegen von Reflux im jeweiligen Messkanal.

Mit Hilfe des ausgehändigten Fragebogens machten die Patienten Angaben zu folgenden Beschwerden: Heiserkeit, Missempfindungen oder Fremdkörpergefühl im Hals, Sodbrennen, häufiges Aufstoßen, gelegentlich salziger oder seifiger Geschmack, gelegentliches Brennen auf der Zunge, Mundgeruch und Reizhusten. Die Angaben zu den einzelnen Beschwerden verteilen sich in Gruppe B wie folgt:

Tabelle 20 Angaben zu Symptomen in der Gruppe B

Symptom	Patienten (n=114)	Anteil [%]
Sodbrennen	71	62
Missempfindungen im Hals	72	63
Heiserkeit	62	54
Räuspern	57	50
Aufstoßen	41	36
Schluckbeschwerden	41	36
Reizhusten	38	33
Mundgeruch	26	23
Brennen auf der Zunge	17	15
Salziger od. seifiger Geschmack	12	11

Zu den Symptomqualitäten Sodbrennen, Missempfindungen im Hals, Heiserkeit, Räuspern, Aufstoßen und Schluckbeschwerden lagen große Fallzahlen vor. Deshalb wurden diese Symptomqualitäten im Weiteren für die Auswertung der Messergebnisse im Hinblick auf das Vorliegen bestimmter Beschwerden herangezogen. Eine semiquantitative Graduierung der einzelnen Symptomqualitäten erwies sich jedoch wegen der Entstehung zu kleiner Gruppen als nicht sinnvoll.

Die Symptomqualitäten Mundgeruch, Brennen auf der Zunge und salziger bzw. seifiger Geschmack wurden aufgrund ihrer geringen Fallzahlen bei gleichzeitig geringer Objektivität der erhobenen Daten in der weiteren Analyse nicht berücksichtigt. Das Auftreten von Sodbrennen wird später gesondert betrachtet (siehe 3.2.3).

Symptome bei Patienten mit und ohne Reflux bis in den Hypopharynx

Zur Beantwortung der Frage, ob das Vorhandensein bestimmter Symptomqualitäten in einem ursächlichen Zusammenhang zum Auftreten von Reflux bis in den Hypopharynx steht, wurden die Patienten der Gruppe B entsprechend des Refluxwertes in refluxpositive und refluxnegative eingeteilt. Zusätzlich wurde die Gruppe der refluxpositiven Patienten entsprechend hoher oder niedriger Refluxwerte halbiert, um das eventuelle Auftreten von Symptomen im Zusammenhang mit höheren Refluxwerten zu betrachten. Diese Gruppe beinhaltet somit 27 Patienten mit einem durchschnittlichen Refluxwert von 6,5 [1,9–27,9]. Tabelle 21 stellt die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Symptomqualitäten in den Gruppen reflux-positiv, Refluxwert $\geq 1,9$ bzw. refluxnegativ dar. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Reflux bis in den Hypopharynx und dem Vorhandensein einzelner Symptomqualitäten ist nicht nachweisbar.

Tabelle 21 Angaben zu Symptomen bei Patienten mit Refluxwert >0 , Refluxwert $\geq 1,9$ und Refluxwert $=0$ im Hypopharynx (Die Angaben in der Gesamtgruppe B sind gegenübergestellt.)

Symptom	Patienten mit Refluxwert > 0 im Hypopharynx (n=54)		Patienten mit Refluxwert $\geq 1,9$ im Hypopharynx (n=27)		Patienten mit Refluxwert=0 im Hypopharynx (n=60)		Patienten in der Gesamtgruppe B (n=114)	
	Anzahl	Anteil [%]	Anzahl	Anteil [%]	Anzahl	Anteil [%]	Anzahl	Anteil [%]
Missempf. im Hals	31	57	16	59	41	68	72	63
Heiserkeit	30	56	16	59	32	53	62	54
Räuspern	26	48	14	52	31	52	57	50
Aufstoßen	18	33	11	41	23	38	41	36
Schluckbeschwerden	21	39	12	44	20	33	41	36
Reizhusten	21	39	12	44	17	28	38	33

Symptome bei Patienten mit und ohne Reflux bis in den Ösophagus

Ob eventuell Reflux bis in den Ösophagus für das Auftreten der betrachteten Symptomqualitäten verantwortlich ist, wurde im Folgenden untersucht. Tabelle 22 stellt die Häufigkeit der genannten Symptome in den einzelnen Gruppen dar.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Reflux bis in den Ösophagus und dem Vorhandensein einzelner Symptomqualitäten ist nicht nachweisbar.

Tabelle 22 Angaben zu Symptomen bei Patienten mit Refluxwert >0 und Refluxwert =0 im Ösophagus (Die Angaben in der Gesamtgruppe sind gegenübergestellt.)

Symptom	Patienten mit Refluxwert > 0 im Ösophagus (n=106)		Patienten mit Refluxwert=0 im Ösophagus (n=8)		Patienten in der Gesamtgruppe (n=114)	
	Anzahl	Anteil [%]	Anzahl	Anteil [%]	Anzahl	Anteil [%]
Missempf. im Hals	68	64	4	50	72	63
Heiserkeit	60	57	2	25	62	54
Räuspern	55	52	2	25	57	50
Aufstoßen	38	36	3	38	41	36
Schluckbeschwerden	38	36	3	38	41	36
Reizhusten	37	35	1	12	38	33

Symptome bei Patienten mit pathologischem Reflux nach DeMeester in den Ösophagus

Der Anteil der refluxnegativen Patienten im Sinne eines Refluxwertes gleich 0 im Ösophagus in der Gruppe B war sehr gering (7%). Refluxnegativ im Sinne des DeMeester-Scores bei der Messung im Ösophagus waren jedoch 23% der Patienten. Die Patienten der Gruppe B wurden im Folgenden eingeteilt in positiv und negativ entsprechend des DeMeester-Scores, um zu klären, ob bestimmte Symptomqualitäten möglicherweise bei DeMeester-positiven Patienten gehäuft auftreten.

Von den DeMeester-positiven Patienten klagten 14 über Heiserkeit, acht über Reizhusten, fünf über Heiserkeit und Reizhusten, 14 über Räusperzwang, 18 über Missempfindungen im Hals, acht über Aufstoßen und acht über Schluckbeschwerden. Tabelle 23 veranschaulicht die Ergebnisse. Auch bei DeMeester-positiven Patienten können keine signifikanten Häufigkeiten einzelner Symptome festgestellt werden.

Tabelle 23 Symptome bei Patienten mit pathologischem und nicht pathologischem DeMeester-Score im Ösophagus (Die Angaben in der Gesamtgruppe sind gegenübergestellt.)

Symptom	Patienten mit DeMeester-Score>14,72 im Ösophagus (n=25)		Patienten mit DeMeester-Score≤14,72 im Ösophagus (n=89)		Patienten in der Gesamtgruppe (n=114)	
	Anzahl	Anteil [%]	Anzahl	Anteil [%]	Anzahl	Anteil [%]
Missempf. im Hals	18	72	54	61	72	63
Heiserkeit	14	56	48	54	62	54
Räuspern	14	56	43	48	57	50
Aufstoßen	8	32	33	37	41	36
Schluckbeschwerden	8	32	33	37	41	36
Reizhusten	8	32	30	34	38	33

Symptome bei Patienten mit Reflux bis in den Hypopharynx in liegender Position

Um zu klären, ob eventuell insbesondere Reflux in liegender Position für die Entstehung bestimmter Symptome verantwortlich sein könnte, wurden die entsprechenden Patientengruppen gebildet. Hierfür wurde festgelegt, dass ein Reflux in liegender Position bis in den Hypopharynx vorliegt, wenn der Säurerefluxflächenindex während der Messung in liegender Position im Hypopharynx >0 ist. Dies traf für 16 (14%) Patienten der Gruppe B zu. Alle 16 Patienten hatten auch Reflux in aufrechter Position.

Der Tabelle 24 ist zu entnehmen, dass bei Patienten mit Reflux in liegender Position einzelne Symptomqualitäten nicht gehäuft auftraten. Es gibt also keinen Hinweis darauf, dass gastropharyngealer Reflux, in liegender Position auftretend, besonders schädigend sei und damit entsprechende Symptome verursachen würde.

Tabelle 24 Symptome bei Patienten mit Reflux in liegender Position im Hypopharynx (Die Angaben in der Gesamtgruppe sind gegenübergestellt.)

Symptom	Patienten mit Säure-refluxflächenindex in liegender Position >0 (n=16)		Patienten mit Säure-refluxflächenindex in liegender Position $=0$ (n=98)		Patienten in der Gesamtgruppe (n=114)	
	Anzahl	Anteil [%]	Anzahl	Anteil [%]	Anzahl	Anteil [%]
Missempf. im Hals	7	44	65	66	72	63
Heiserkeit	8	50	54	55	62	54
Räuspern	5	31	52	53	57	50
Aufstoßen	6	38	35	36	41	36
Schluckbeschwerden	6	38	35	36	41	36
Reizhusten	5	31	52	53	38	33

Patienten mit hohen und niedrigen Säurerefluxflächen während der Mahlzeiten im Hypopharynx

Bei den bisherigen Betrachtungen wurde der während der Mahlzeitenperioden registrierte pH-Abfall für die Auswertung ausgeschlossen. Es stellt sich aber die Frage, ob saure Refluxes oder möglicherweise auch saure Speisen und Getränke im Zusammenhang mit dem Auftreten bestimmter Symptome stehen. Die Patienten der Gruppe B wurden anhand des gemessenen Säurerefluxflächenindex in der Mahlzeitenperiode in eine Gruppe mit einem hohen Säurerefluxflächenindex und eine Gruppe mit einem niedrigen Säurerefluxflächenindex der Mahlzeitenperioden im Hypopharynx eingeteilt. Der Median des Säurerefluxflächenindex der Gruppe B (106,4) teilt die Gruppe B in zwei gleich große Teilgruppen mit je 57 Patienten. (Tab.25)

Es gibt keine signifikanten Häufigkeiten einzelner Symptomqualitäten in einer der beiden gebildeten Gruppen. Das heißt, bei Patienten mit hohem Säurerefluxflächenindex während der Mahlzeitenperioden traten einzelne Symptome nicht gehäuft auf.

Tabelle 25 Symptome bei Patienten mit hohen und niedrigen Säurerefluxflächen während der Mahlzeiten im Hypopharynx (Die Angaben in der Gesamtgruppe sind gegenübergestellt.)

Symptom	Patienten mit Säure- refluxflächenindex während der Mahlz. > 106,4 (n=57)		Patienten mit Säure- refluxflächenindex während der Mahlz. ≤ 106,4 (n=57)		Patienten in der Gesamtgruppe (n=114)	
	Anzahl	Anteil [%]	Anzahl	Anteil [%]	Anzahl	Anteil [%]
Missempf. im Hals	33	58	39	68	72	63
Heiserkeit	28	49	34	60	62	54
Räuspern	25	44	32	56	57	50
Aufstoßen	18	32	23	40	41	36
Schluckbeschwerden	20	35	21	37	41	36
Reizhusten	16	28	22	39	38	33

Die Abbildung 47 veranschaulicht in einer zusammenfassenden Darstellung, dass in den o.g. Patientengruppen die Verteilung der abgefragten Symptomqualitäten weitestgehend homogen ist. Nennenswerte Häufungen treten in keiner der Gruppen auf.

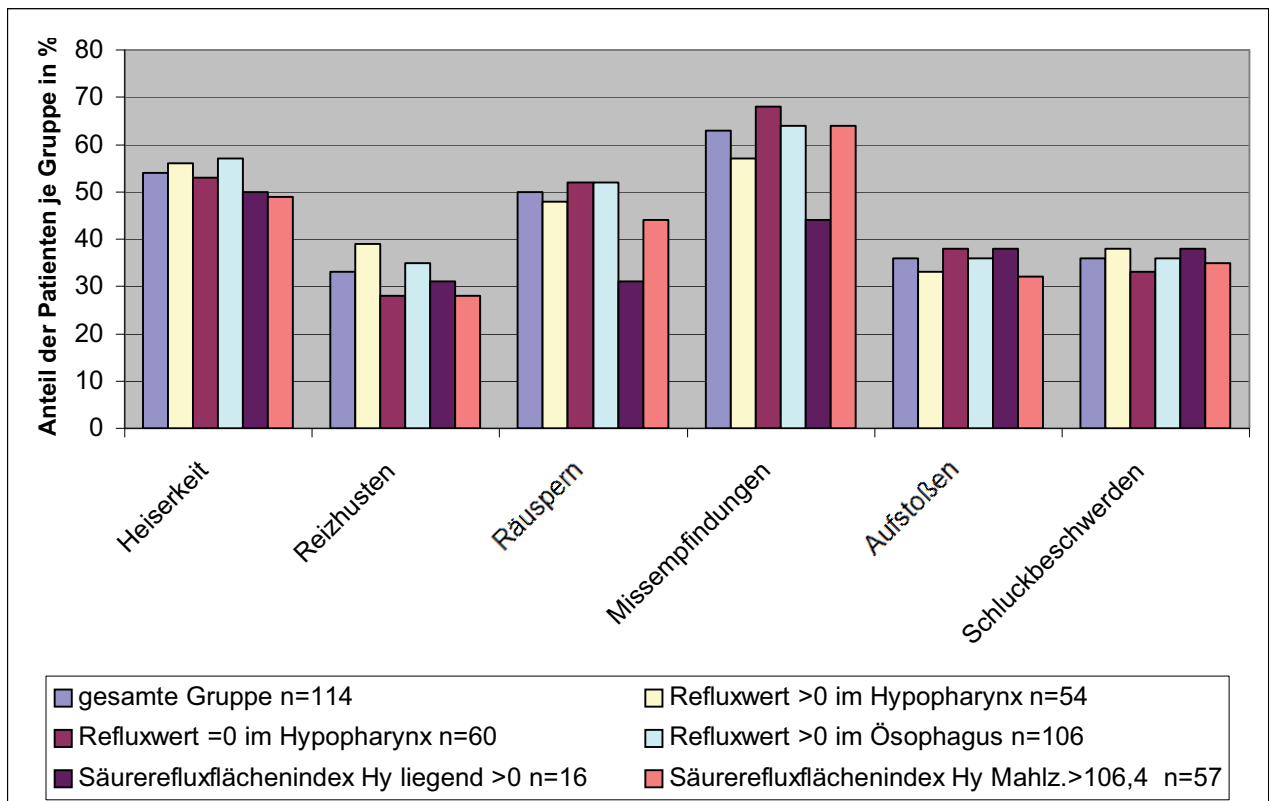


Abb.47 Auftreten der einzelnen Symptomqualitäten in den verschiedenen Patientengruppen

3.2.2 Zusammenhang zwischen Symptomen und Refluxwert

Es soll die Frage beantwortet werden, ob die genannten Beschwerden überhaupt mit dem Auftreten von gastroösophagealem und gastropharyngealem Reflux in Zusammenhang gebracht werden können.

Hierfür wurden die Patienten der Gruppe B unterteilt in solche, die das Vorliegen mindestens eines oder mehrerer Symptome angaben und solche, die hinsichtlich der erfragten Symptome beschwerdefrei waren. Für beide Gruppen wurden die durchschnittlichen Refluxwerte im Ösophagus und im Hypopharynx ermittelt. Zusätzlich wurden Gruppen entsprechend der Nennung der einzelnen Symptomqualitäten gebildet und die mittleren Refluxwerte ermittelt. Tabelle 26 stellt die Ergebnisse dar.

Der mittlere Refluxwert im Hypopharynx war in der Gruppe der Patienten mit Beschwerden (Nennung mindestens einer Symptomqualität) signifikant höher (* $p < 0.0001$) als in der Kontrollgruppe (beschwerdefreie Patienten). Für den Ösophagus trifft dies nicht zu. Zu den Gruppen einzelner Symptome und innerhalb dieser Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Tabelle 26 Refluxwerte in den Patientengruppen entsprechend der Angabe von Symptomen

Patientengruppen	Refluxwerte im Hypopharynx		Refluxwerte im Ösophagus	
	Mittelwert	(Stabw)	Mittelwert	(Stabw)
gesamt n=114	1,67	(3,8)	24,24	(40,6)
<u>Kontrollgruppe</u>	0,13	(0,3)	8,83	(11,2)
(keine Beschwerden) n=9				
<u>Beschwerdegruppe</u>	1,81*	(4,0)	25,56	(41,9)
(mind. eine Symptomqualität) n=105				
Heiserkeit n=62	2,03	(6,4)	25,23	(26,3)
Reizhusten n=38	2,39	(5,1)	19,64	(24,2)
Räuspern n=57	1,36	(2,4)	31,32	(51,6)
Missem pf im Hals. n=72	1,71	(4,3)	29,37	(48,5)
Aufstoßen n=41	1,41	(2,7)	20,83	(23,4)
Schluckbeschwerden n=41	1,71	(3,2)	28,89	(57,5)

(* $p < 0.0001$)

3.2.3 Zusammenhang zwischen Refluxwerten und der Angabe von Sodbrennen

Im Fragebogen zur Anamnese machten die Patienten Angaben zum Auftreten von Sodbrennen. Hierbei wurde vom Patienten eine Einschätzung hinsichtlich der Häufigkeit des Sodbrennens vorgenommen und in folgende Quantitäten unterteilt:

nie	=0
sehr selten	=1
gelegentlich	=2
täglich	=3
mehrmals täglich	=4

Von den Patienten der Gruppe B (n=114) gaben 43 (38%) an, nie Sodbrennen zu haben, 23 (20%) sehr selten, 33 (29%) gelegentlich, 11 (10%) täglich, 4 (3%) mehrmals täglich (Abb.48). Insgesamt hatten 71 (62%) Patienten Sodbrennen.

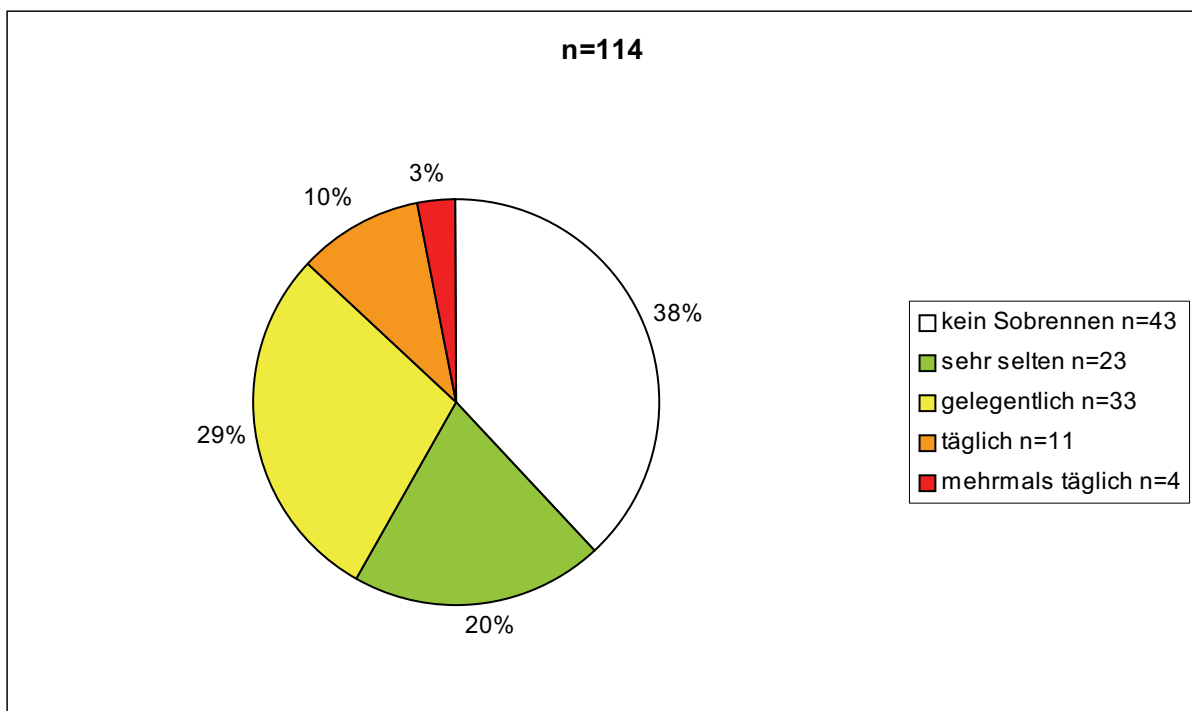


Abb.48 Angabe der Häufigkeit des Auftretens von Sodbrennen durch die Patienten der Gruppe B

Sodbrennen bei Patienten mit und ohne Reflux

Von den Patienten mit Reflux bis in den Ösophagus (Refluxwert >0) gaben 67 (63%) Sodbrennen an. Vier der Patienten (50%) ohne Reflux in den Ösophagus (Refluxwert =0) gaben Sodbrennen an.

Von den Patienten mit Reflux bis in den Hypopharynx hatten 33 (61%) Sodbrennen. 38 Patienten (63%) ohne Reflux in den Hypopharynx (Refluxwert =0) hatten Sodbrennen. Abbildung 49 veranschaulicht die Werte. Es lässt sich kein signifikantes Vorkommen von Sodbrennen bei Patienten mit Refluxwerten =0 oder >0 zeigen (Abb.57 im Anhang).

Bei 21 (39%) der Patienten mit registriertem Reflux bis in den Hypopharynx trat kein Sodbrennen auf. Ebenso hatten 39 Patienten (37%) kein Sodbrennen, obwohl bei ihnen Reflux bis in den Ösophagus nachgewiesen wurde.

Die Tatsache, ob Sodbrennen angegeben wurde oder nicht, lässt demnach nicht auf das Vorhandensein von gastroösophagealem oder gastropharyngealem Reflux schließen.

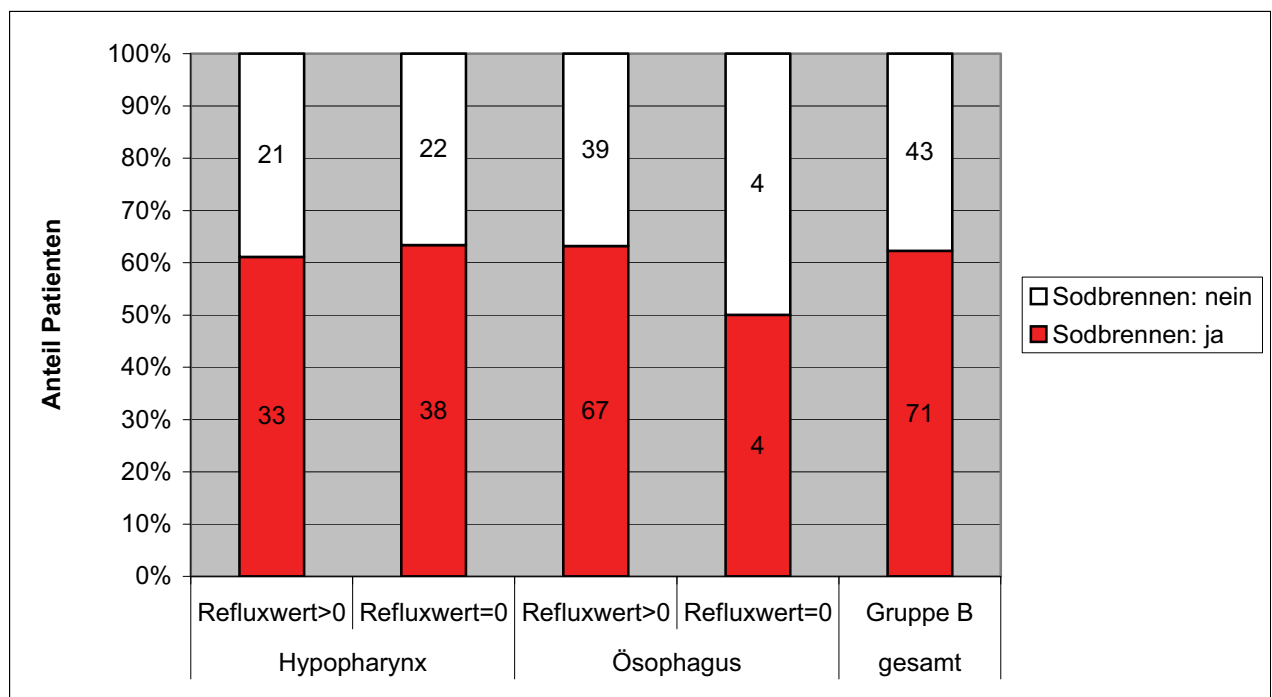


Abb.49 Anteil der Patienten mit und ohne Sodbrennen in den Gruppen der reflux-positiven und refluxnegativen Patienten für Hypopharynx und Ösophagus

Refluxwerte in den Patientengruppen mit und ohne Angabe von Sodbrennen

Es soll die Frage beantwortet werden, ob bei Patienten mit bzw. ohne Sodbrennen unterschiedliche Refluxwerte registriert werden.

Fasst man jeweils die Patienten zusammen, die Sodbrennen angeben und diejenigen, die das Vorhandensein von Sodbrennen verneinen, ergeben sich für die Refluxwerte in diesen Gruppen die in Tabelle 27 angegebenen Refluxwerte.

Abbildung 50 verdeutlicht zusätzlich, dass sich die Refluxwerte im Hypopharynx nicht zwischen Patienten mit und ohne Sodbrennen unterscheiden.

Im Ösophagus hingegen zeigen sich signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) in den Refluxwerten zwischen Patienten mit und ohne Sodbrennen. Die Refluxwerte liegen bei Patienten mit Sodbrennen deutlich höher (Abb.51).

Tabelle 27 Mittlere Refluxwerte in den Gruppen mit und ohne Sodbrennen

	Auftreten von Sodbrennen	
	ja n=71	nein n=43
Hypopharynx		
Mittel	1,6	1,9
Median	0,0	0,0
Stabw	2,8	5,1
Min-Max	[0-13,8]	[0-27,9]
Ösophagus		
Mittel	31,6	12,1
Median	18,4	5,4
Stabw	47,2	20,3
Min-Max	[0-335,2]	[0-108,3]

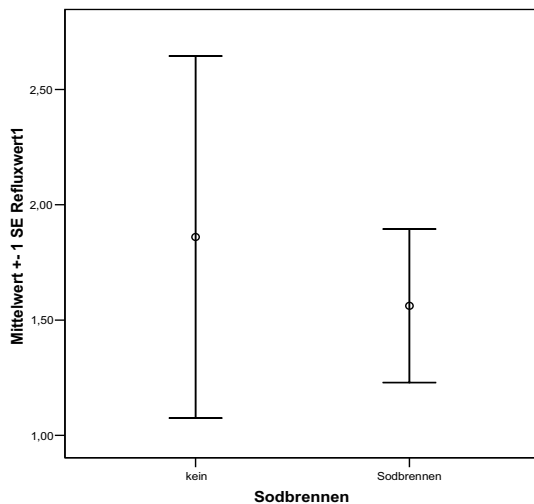


Abb.50 Refluxwerte im Hypopharynx bei Patienten mit und ohne Sodbrennen

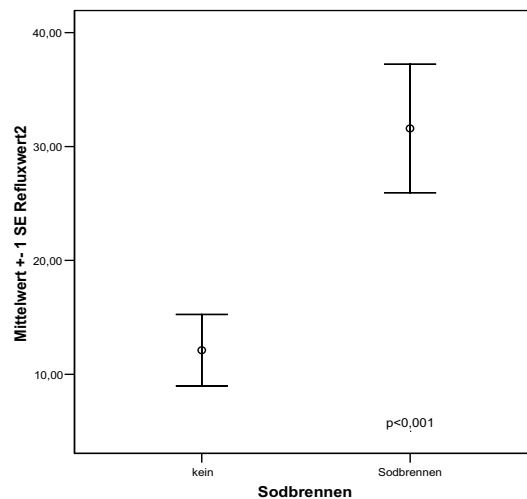


Abb.51 Refluxwerte im Ösophagus bei Patienten mit und ohne Sodbrennen

Die Patienten haben weiterhin Angaben zur Häufigkeit des Auftretens von Sodbrennen gemacht. Es werden wie bereits o.g. fünf Gruppen gebildet (kein Sodbrennen, sehr selten, gelegentlich, täglich, mehrmals täglich). Es soll die Frage beantwortet werden, ob sich in den Gruppen mit zunehmender Häufigkeit des Sodbrennens entsprechend unterschiedliche Refluxwerte ermitteln lassen. Die Werte sind in Tabelle 28 angegeben und in den Abbildungen 52 und 53 grafisch dargestellt. Weder für die Messung im Hypopharynx noch für die Messung im Ösophagus können mit zunehmender Häufigkeit des Sodbrennens entsprechend zunehmende Refluxwerte festgestellt werden.

Tabelle 28 Refluxwerte in den Gruppen zunehmender Häufigkeit des Sodbrennens

	Auftreten von Sodbrennen				
	kein Sodbrennen n=43	sehr selten n=23	gelegentlich n=33	täglich n=11	mehrmals täglich n=4
Hypopharynx					
Mittel	1,9	1,5	1,7	1,2	2,2
Median	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0
Stabw	5,1	3,5	2,6	1,9	3,0
Min-Max.	[0-27,9]	[0-13,8]	[0-7,9]	[0-6,0]	[0-6,6]
Ösophagus					
Mittel	12,1	36,6	26,7	36,1	30,7
Median	5,4	8,3	21,0	24,6	26,2
Stabw	20,6	73,7	25,8	37,5	23,2
Min-Max.	[0-108,3]	[0-335,2]	[0-108,8]	[2,0-106,1]	[7,5-62,8]

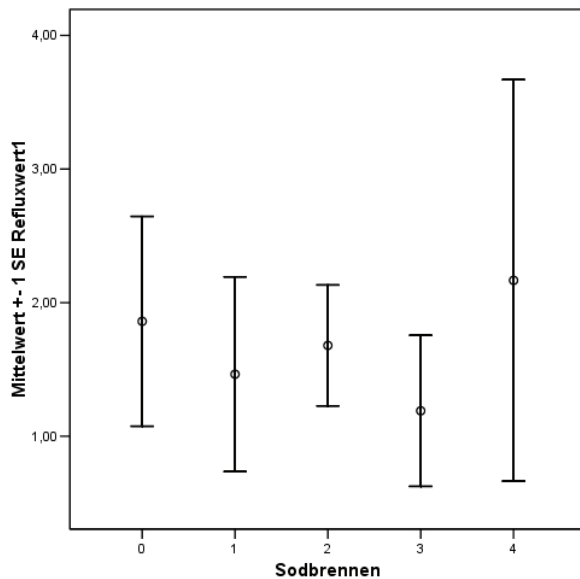


Abb.52 Refluxwerte im Hypopharynx in den Patientengruppen mit zunehmender Häufigkeit des Sodbrennens

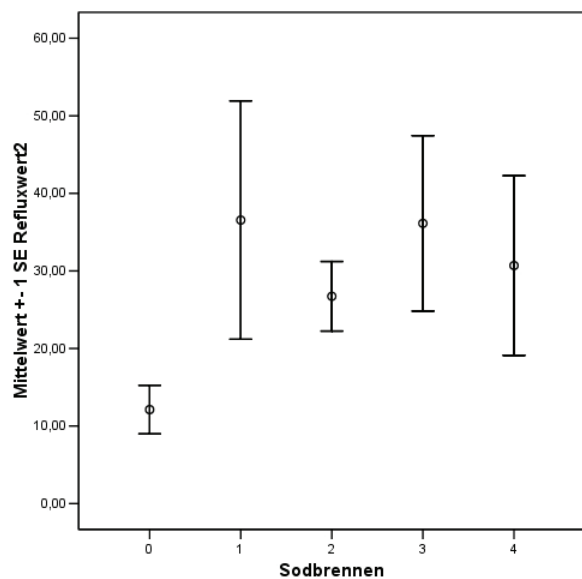


Abb.53 Refluxwerte im Ösophagus in den Patientengruppen mit zunehmender Häufigkeit des Sodbrennens

3.2.4 Zusammenhang zwischen Refluxwert und Nikotinkonsum

93 Patienten der Gruppe B (81,6%) sind Nichtraucher, 21 Patienten (18,4%) gaben an zu rauchen. 24% (11 von 45) der Männer rauchen und 14% (10 von 69) der Frauen.

Von den Nichtrauchern haben 42% (n=39) Reflux bis in den Hypopharynx, von den Rauchern haben 71% (n=15) Reflux bis in den Hypopharynx. Es haben signifikant mehr Raucher Reflux bis in den Hypopharynx (Refluxwerte >0) als Nichtraucher ($p<0,014$) (Abb.59 im Anhang).

Die ermittelten Refluxwerte in den beiden Gruppen sind in Tabelle 29 und zusätzlich in den Abbildungen 54 und 55 dargestellt. Der mittlere Refluxwert in der Gruppe der Nichtraucher betrug für den Hypopharynx 1,6, in der Gruppe der Raucher 2,9. In der Gruppe der Raucher konnte somit gegenüber der Gruppe der Nichtraucher ein signifikant höherer Refluxwert im Hypopharynx ($p<0,026$) festgestellt werden (Abb.54).

Im Ösophagus wurde für Nichtraucher ein mittlerer Refluxwert von 21,3 ermittelt. Für die Raucher war der Wert im Ösophagus ebenfalls höher. Er betrug 37,2 (Tab.29). Ein signifikanter Unterschied bestand nicht.

Tabelle 29 Mittlere Refluxwerte in den Gruppen Raucher und Nichtraucher

	Raucher	
	ja (n=21)	nein (n=93)
Hypopharynx		
Mittel	2,9	1,6
Median	0,9	0,0
Stabw	4,2	4,1
Min-Max	[0-16,1]	[0-27,9]
Ösophagus		
Mittel	37,2	21,3
Median	12,7	9,1
Stabw	72,8	28,6
Min-Max	[1,1-335,2]	[0-139,8]

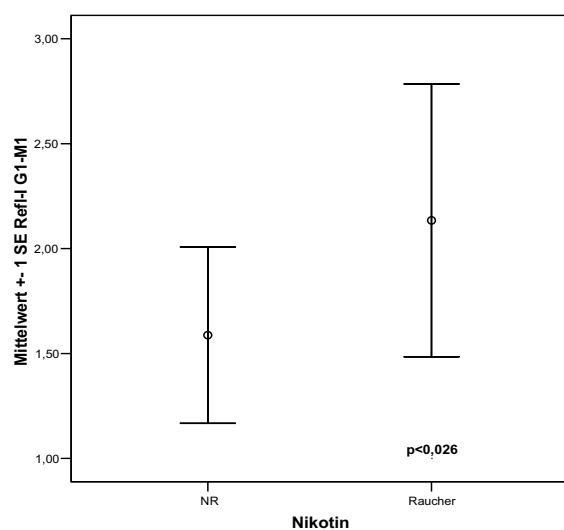


Abb.54 Signifikanter Unterschied der Refluxwerte im Hypopharynx in der Gruppe der Nichtraucher und Raucher ($p < 0,026$)

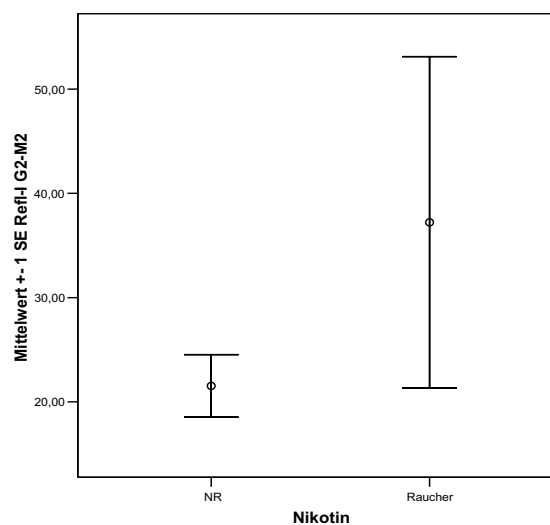


Abb.55 Refluxwerte im Ösophagus in der Gruppe der Nichtraucher und Raucher

3.2.5 Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und angegebenen Symptomen

Die im Fragebogen angegebenen Symptome werden in Abhängigkeit vom Nikotinkonsum betrachtet, um der Frage nachzugehen, ob die genannten Symptome möglicherweise in direktem Zusammenhang mit dem Nikotinkonsum stehen. Tabelle 30 zeigt die Häufigkeit der einzelnen Symptome in den Gruppen der Raucher und der Nichtraucher. Zum Vergleich ist die Gruppe aller Patienten gegenübergestellt. Es haben signifikant mehr Raucher Sodbrennen als Nichtraucher ($p < 0,042$) (Abb.58 im Anhang). Für alle anderen Symptome konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern festgestellt werden.

Tabelle 30 Anteil der Patienten mit einzelnen Symptomen in der Gruppe der Raucher und der Gruppe der Nichtraucher

Symptom	Anzahl der Patienten (%) Nichtraucher n= 93	Anzahl der Patienten (%) Raucher n=21	Anzahl der Patienten (%) in der Gesamtgruppe n=114
Heiserkeit	50 (54%)	12 (57%)	62 (54%)
Reizhusten	33 (35%)	5 (24%)	38 (33%)
Räuspern	64 (69%)	11 (52%)	57 (50%)
Missempfindungen im Hals	61 (66%)	11 (52%)	72 (63%)
Aufstoßen	36 (39%)	5 (24%)	41 (36%)
Schluckbeschwerden	35 (38%)	6 (29%)	41 (36%)
Sodbrennen	54 (58%)	17 (81%)*	71 (62%)

* ($p < 0,042$)

4. Diskussion

4.1 Diskussion methodischer und konzeptioneller Aspekte

Den Untersuchungen dieser Arbeit liegt mit einer Fallzahl von 545 Patienten eine große Gruppe zugrunde. Größere Untersuchungsgruppen zu Fragen des gastropharyngealen Reflux mit vergleichbaren methodischen Ansätzen sind nicht bekannt. Kritisch anzumerken ist, wie bei allen vergleichbaren Studien, das Problem exakter Einschluss- und Ausschlusskriterien bei der Auswahl der Patienten. Spezifische, auf die mögliche Pathogenese eines gastropharyngealen Refluxgeschehens hinweisende Symptome oder Befunde existieren nicht. So muss unterstellt werden, dass es sich in dieser wie in allen vergleichbaren Studien bei einem Teil der untersuchten „Patienten“ möglicherweise um Normalprobanden bezüglich des Auftretens von gastropharyngealem Reflux handelt, da die zum Einschluss führenden Beschwerden teils multifaktorieller Genese sein können.

Die mögliche Einnahme von Medikamenten während der Untersuchung konnte retrospektiv nicht berücksichtigt werden. Es liegen der Studie jedoch nur die Messungen vor einer eventuellen säuresuppressiven Therapie zugrunde.

Einige der Parameter, die von der Software für die Auswertung im Messprotokoll angegeben werden, finden in der Arbeit keine Anwendung, weil sie zur Beantwortung der formulierten Fragen nicht beitragen oder weil ihre inhaltliche Aussage nicht bedeutungsvoll erscheint. So haben Mittel-, Median-, Minimum- und Maximum-pH-Wert aus dem Verlauf einer einzelnen Messung für die beabsichtigten Untersuchungen keine Aussagekraft. Der Wert Ösophagusclearance spielte für die Beantwortung der betrachteten Fragestellungen keine Rolle. Er wurde 1982 von Joelsson beschrieben [79]. Der Wert gibt an, wie lange eine einzelne Refluxepisode durchschnittlich dauert, die im Ösophagus in liegender Position auftritt. Ebenso wie durch den Oszillationsindex ergeben sich für die angestellten Untersuchungen keine nützlichen Aussagen.

Auf den Boix-Ochoa Score und den Kaye Score wird später eingegangen.

Das Auftreten von gastroösophagealen Refluxepisoden in einem postprandialen Intervall wird als physiologisch angesehen [71]. In der vorliegenden Arbeit findet dieses postprandiale Intervall keine gesonderte Berücksichtigung, da insbesondere der gastropharyngeale Reflux betrachtet werden soll. Die willkürliche Festlegung der Zeitspanne eines solchen Intervalls würde eine subjektive Interpretation der Messergebnisse bedeuten. Bei Annahme einer Schleimhautschädigung durch saures Refluat als möglichen Pathomechanismus erscheint eine Differenzierung der Refluxereignisse in Abhängigkeit vom zeitlichen Auftreten nicht sinnvoll, da zu jeder Zeit die gleiche schädigende Wirkung unterstellt werden muss. Ob das Auftreten von extraösophagealen Refluxepisoden zum Teil als physiologisch betrachtet werden muss, ist bislang nicht geklärt. Bei den ohnehin geringen Refluxwerten bzw. nachgewiesenen Refluxepisoden im Hypopharynx insgesamt, erscheint zudem eine zeitliche Zuordnung innerhalb des Messintervalls außerhalb der Mahlzeiten nicht sinnvoll.

In der vorliegenden Arbeit wurde ausschließlich das Auftreten sauren Refluates untersucht. Alkalischer Reflux spielt für die angenommene Schädigung der pharyngealen und laryngealen Schleimhaut offenbar keine Rolle. Adhami et al. [1] wiesen am Larynx des Hundes einen schädigenden Einfluss von Säure und Pepsin nach, nicht jedoch von Gallensäure oder Trypsin. Will man einen vagalen Stimulus im mittleren Ösophagus als pathogenetische Grundlage extraösophagealer Symptome diskutieren, ist sicherlich die Frage nach dem möglichen Einfluss auch alkalischen Refluates mit Anteilen von Pankreas- bzw. Gallesekret gerechtfertigt. Dies zu differenzieren ist jedoch schwierig, da sich Refluat von Galle oder Pankreassekret in den Ösophagus mit dem Magensaft mischt. Die Messung im Hypopharynx setzt voraus, dass man eine direkte Schädigung der Schleimhaut durch gastropharyngealen Reflux unterstellt. Damit ist die Fokussierung allein auf den sauren Reflux gerechtfertigt.

Die Definition der gastropharyngealen Refluxepisode

Nur wenige Arbeiten zum gastropharyngealen Reflux enthalten exakte Angaben zur Definition einer Refluxepisode, die deren Betrachtungen zugrunde liegt [96,128,157]. Es gilt bislang, soweit überhaupt erwähnt, als Grenzwert für den Beginn der Refluxepisode der pH-Wert 4 und für das Ende pH-Wert 5. Eine Begründung für den unterschiedlichen Anfangs- und End-pH-Wert ist nicht bekannt. Die Festlegung erscheint willkürlich.

In der eigenen Arbeit gilt für Anfangs- und End-pH-Wert jeder Refluxepisode der Wert $\text{pH}=4$. So wird im Gegensatz zu anderen Arbeiten nach pH-Anstieg aus dem sauren Milieu ein erneuter pH-Abfall vor Erreichen des pH-Wertes 5 als zusätzliche Refluxepisode gezählt. Wenn aber erst der pH-Wert 5 überschritten werden muss, bevor eine neue Refluxepisode gezählt wird, führt dies dazu, dass im Gegensatz zur eigenen Arbeit in anderen Arbeiten eventuell weniger Refluxepisoden registriert werden. (Abb.7)

Die Anzahl der Refluxepisoden könnte so im Vergleich mit anderen Arbeiten etwas höher ermittelt sein. Diese Differenzierung berührt die Betrachtungen, die auf der Berechnung der Refluxzeiten und Refluxflächen basieren, nicht und damit auch insbesondere nicht den Refluxwert.

Nachbearbeitung der Messprotokolle der Langzeit-pH-Metrie „per Hand“

Einen großen Einfluss auf das Messergebnis der Langzeit-pH-Metrie hat die exakte Begutachtung der Messkurve jeder einzelnen vermeintlichen Refluxepisode zum Ausschluss eines möglichen Pseudorefluxes durch saure Mahlzeiten oder technischer Artefakte.

So ändert sich bei einer Untersuchung von Smit [128] der Mittelwert der Fraktionszeit_{pH<4} im Hypopharynx nach Ausschluss der Mahlzeitenperiode von 1,1 auf 0,9 und nach Ausschluss von Artefakten und Pseudorefluxen auf 0,4. Die unkorrigierten Messwerte werden durch die Korrektur also etwa halbiert.

Der Einfluss einer exakten Korrektur lässt sich am Patientengut der vorliegenden Arbeit in der Form nicht beziffern. Zwar erfolgte eine nochmalige Korrektur jedes Messprotokolls bei der retrospektiven Auswertung, jedoch waren die benannten

strengen Auswertungskriterien Grundlage der routinemäßigen Begutachtung der Messprotokolle unmittelbar nach jeder Messung, so dass der Einfluss der Nachbearbeitung „per Hand“ retrospektiv nicht sicher zu beurteilen war.

Die Berücksichtigung der Mahlzeitenperioden und der Ausschluss von Pseudorefluxen und Artefakten hat im Hypopharynx eine sehr viel größere Bedeutung als im Ösophagus. Dies wird deutlich, wenn man die Säurerefluxflächen der einzelnen Messperioden jeweils für die Messung im Hypopharynx und Ösophagus vergleicht. So beträgt in der vorliegenden Arbeit die durchschnittliche Säurerefluxfläche für die gesamte Messung im Hypopharynx nach Ausschluss der Mahlzeitenperioden nur etwa zwei Drittel der durchschnittlichen Säurerefluxfläche in der Mahlzeitenperiode selbst (1:1,6). Im Ösophagus ist das Verhältnis umgekehrt. Hier ist die Säurerefluxfläche der gesamten Messung nach Ausschluss der Mahlzeiten etwa fünf mal so groß wie in der Mahlzeitenperiode (4,7:1) (vgl.Tab.10). Da auch die absoluten Werte im Ösophagus größer sind, hat das Aufdecken einzelner Pseudorefluxe hier einen sehr viel geringeren Einfluss auf das gesamte Messergebnis. Auch Smit kommt in seiner Untersuchung zu dem Ergebnis, dass die Korrektur „per Hand“ im Gegensatz zu den Messergebnissen im Hypopharynx auf die Messergebnisse im Ösophagus nur einen geringen Effekt hat [128].

Dies erklärt, warum die Problematik der Pseudorefluxe in der gastroenterologischen Literatur eine geringere Rolle spielt.

Die Bedeutung des sorgfältigen Ausschlusses von Pseudorefluxen und Artefakten verdeutlicht Abbildung 67 im Anhang. Der grafisch dargestellte pH-Abfall entspricht einem Pseudoreflux, der durch die Aufnahme von Getränken oder saurer Nahrung verursacht wurde. Der Refluxwert für dieses Pseudorefluxereignis betrüge 3,65. Wenn außerhalb der vom Patienten registrierten Mahlzeiten keine weitere Refluxepisode aufgetreten wäre, entspräche dies dem Wert für die gesamte unkorrigierte Messung. Aber nur etwa 10% der Patienten haben in der Gesamtmessung einen Refluxwert, der größer ist als der dieses einzelnen Pseudorefluxes.

Der Refluxwert

Für die quantitative Beurteilung der Messergebnisse der Langzeit-pH-Metrie des Hypopharynx gibt es bislang keine einheitlichen Bewertungsmaßstäbe oder einen einheitlich angewandten Auswertungsscore. Zwar behauptet Smit [128], es bestünde ein Konsens, dass die Fraktionszeit_{pH<4} der geeignetste Parameter zur Beurteilung der Refluxepisoden sei, jedoch wird hierfür Kahrilas zitiert [84], der aber den Reflux allein aus gastroenterologischer Sicht beurteilt.

Es scheint nicht zu genügen, nur die Zeit zu erfassen, in der die pharyngeale oder laryngeale Schleimhaut der Säure ausgesetzt ist. Vielmehr muss auch der dabei erreichte pH-Wert Berücksichtigung in der Auswertung einer Messung finden. Insbesondere gilt dies, wenn man einen direkten schädigenden Einfluss des Magensaftes auf die Schleimhaut postuliert.

Für die Bewertung der Messergebnisse der Langzeit-pH-Metrie des Hypopharynx und Ösophagus an der Phoniatrie der Universität Rostock sollte ein Wert gefunden werden, der dies berücksichtigt und allein die erhobenen Messdaten widerspiegelt, frei von subjektiver Interpretation. Es erscheint nicht sinnvoll, subjektive Wichtungen für einzelne Messparameter vorzunehmen, da der bisherige Kenntnisstand zu refluxassoziierten oder refluxbedingten extraösophagealen Erkrankungen dies nicht zulässt. So ist beispielsweise nicht klar, ob eher einzelne lange oder mehrere kurze Refluxepisoden, in liegender oder aufrechter Position auftretende Refluxepisoden eine schädigende Wirkung besitzen.

Die Forderungen an einen Wert zur Beschreibung der Messergebnisse der Langzeit-pH-Metrie für die vorliegende Arbeit sind kurz zusammengefasst:

1. Abbildung der Refluxereignisse durch einen pathophysiologisch relevanten Messparameter („Stärke“ des Refluxes)
2. quantitative Beschreibung der Refluxepisoden einer Messung unter Berücksichtigung unterschiedlicher Gesamtmesszeiten der pH-Metrie
3. Ausschluss der Mahlzeitenperioden
4. Berücksichtigung der reinen Messdaten ohne subjektive Interpretation
5. Vergleichsmöglichkeit der Messergebnisse innerhalb eigener Gruppen und mit anderen Autoren

6. Vergleichsmöglichkeit verschiedener Messpunkte (Anwendung für die Messung im Hypopharynx und im Ösophagus)

Im numerischen Protokoll der Auswertungssoftware wird der Säurerefluxflächenindex (Reflux-Area-Index, RAI) für die einzelnen Zeitintervalle angegeben. Der Quotient aus Säurerefluxfläche des entsprechenden Intervalls und Zeitdauer (in Stunden) des entsprechenden Intervalls bildet diesen Index. Multipliziert wird mit dem Faktor 100. Im Standardprotokoll der von uns angewandten Software EsopHogram Version 5.70 ist zwar der Säurerefluxflächenindex für die Mahlzeitenperiode bei entsprechender Markierung ausgewiesen, im Säurerefluxflächenindex des numerischen Auswertungsprotokolls für die Gesamtmessung sind jedoch die Messungen während der Mahlzeiten enthalten.

Im Gegensatz zu der in der vorliegenden Untersuchung angewandten Version erlauben es neuere Softwareversionen, die Mahlzeitenperioden aus der Gesamtperiode schon im numerischen Auswertungsprotokoll durch Einstellung entsprechender Softwareoptionen auszuschließen. Ob diese Einstellung so vorgenommen wurde, muss dann aber unbedingt zusätzlich angegeben werden. Der Begriff Refluxwert könnte hier Missverständnisse vermeiden. Der mahlzeitenbereinigte Säurerefluxflächenindex (Reflux-Area-Index, RAI) der neueren Software (Polygram 98, POLYGRAM NET® Medtronic) entspräche inhaltlich dem Refluxwert. Weil für den Refluxwert der eigenen Arbeit die Messdauer in Minuten angegeben wurde und der Faktor 1000 zugefügt wurde, gilt folgende Umrechnung: Der mahlzeitenbereinigte Säurerefluxflächenindex (Reflux-Area-Index, RAI) der gesamten Messperiode entspricht dem sechsfachen Refluxwert.

4.2 Diskussion der Messergebnisse in der Gesamtgruppe (Gruppe A)

Ein Vergleich der eigenen Untersuchungsergebnisse mit denen anderer Arbeiten (und der anderer Arbeiten untereinander) ist aufgrund der unterschiedlichen Auswertungsmaßstäbe nur schwer möglich. Lediglich die Einteilung der Patienten in solche mit und ohne Reflux bis in den Hypopharynx wird vergleichbar in einigen anderen Arbeiten angegeben, wobei ein Patient in der Regel in der unten zitierten Literatur als refluxpositiv im Hypopharynx betrachtet wird, wenn eine einzige Refluxepisode nachgewiesen wurde (Refluxzahl >0).

In Tabelle 31 sind die Ergebnisse anderer Autoren den eigenen gegenübergestellt. Die Einschlusskriterien für die Studiengruppen sind, wenn nicht anders erwähnt, vergleichbar. Die Arbeiten von Bilgen [11] und Issing [63] beinhalten keinen Hinweis auf die eingangs genannten kritischen Auswertungsrichtlinien. Es ist deshalb zu unterstellen, dass Artefakte und Pseudorefluxe in das Ergebnis eingeflossen sind. Dies würde den etwa doppelt so hohen Anteil refluxpositiver Patienten erklären.

Bei Patienten mit Kontaktgranulomen, denen eine refluxbedingte Genese unterstellt wurde, stellt Ylitalo [157] bei 50% der Patienten Refluxepisodes fest. Zwar beschreibt Ylitalo exakt die Kriterien für einen echten Reflux (pH-Abfall simultan oder zuerst im Ösophagus), gelangt dann aber zu dem Ergebnis 13 refluxpositiver Patienten für den Ösophagus und 17 refluxpositiver Patienten für den Hypopharynx. Unter Anwendung seiner eigenen Definition für eine Refluxepisode sind vier falsch positive Messergebnisse zu unterstellen.

In einer Untersuchung zu pharyngealem Reflux von Smit [128] sind 46% der Patienten refluxpositiv. Jedoch gibt Smit die Anzahl der Patienten mit pathologischem gastropharyngealem Reflux seiner Definition entsprechend an. Die Grenzen, ab deren Überschreiten ein Reflux als pathologisch gewertet wird, legt er fest: pH<4 für mehr als 0,1% der Messdauer, mehr als 0,2% in der aufrechten Position oder mehr als 0% in liegender Position. Bei Anwendung dieser Definition auf das eigene Patientengut wären nur 5,9% (n=32) der Patienten refluxpositiv.

Die Festlegung dieser Grenzen durch Smit enthält die subjektive Wertung, Refluxes in liegender Position seien in ihrer Beurteilung höher zu werten. Bis sichere Daten zur pathophysiologischen Rolle des gastropharyngealen Refluxes vorliegen, sollte sich die Auswertung der Langzeit-pH-Metrie des Hypopharynx allein auf die Wiedergabe der Messdaten beschränken. Auch lässt die derzeitige Datenlage des internationalen

Schrifttums keine Angabe einer Grenze für physiologischen gastropharyngealen Reflux zu.

Tabelle 31 Gastropharyngealer Reflux, Vergleich mit anderen Autoren (*nur sog. pathologische Refluxes, Erläuterung im Text)

Autor	Jahr	n	Hinweis auf kritische Auswertungsrichtlinien	Patienten mit Reflux	
				Anzahl n	Anteil [%]
C. Bilgen	2003	36	nein	30	83
W.J. Issing	2003	22	nein	21	95
C.F. Smit	2003	252	ja	116	46*
R. Ylitalo	2002	26 (Kontaktgranulome)	ja	13	50
A. Schlottmann	2006	545	ja	239	44

Die Frage nach einem Normwert für den gastrohypopharyngealen Reflux kann am eigenen Patientengut wegen der Einschlusskriterien (Angabe von refluxassoziierten Symptomen oder refluxassoziierte Befunde) nicht beantwortet werden. Lediglich von 9 Patienten der Gruppe B ist aufgrund der entsprechenden Beantwortung der Fragebögen bekannt, dass sie nicht an den typischerweise diskutierten refluxassoziierten Symptomen litten. Die Messergebnisse dieser neun Patienten sind in Tabelle 32 den Ergebnissen anderer Arbeiten gegenübergestellt.

Maldonado [96] führte Untersuchungen an 20 gesunden Probanden durch. Nach kritischer Auswertung der Messprotokolle gelangt er zu dem Ergebnis, dass bei 20% der Probanden Refluxepisoden bis in den Hypopharynx nachweisbar sind.

Eubanks [38] untersuchte 10 gesunde Probanden, und fand bei nur einem Patienten (10%) eine Refluxepisode. Die anderen neun Probanden hatten keinen Reflux bis in den Hypopharynx. Zunächst führt dies zu der Aussage: 10% der gesunden Probanden haben Reflux bis in den Hypopharynx. Die Anwendung des Refluxwertes als Auswertungsparameter für diese Gruppe würde das Ergebnis realistischer widerspiegeln, da der Refluxwert bei einer einzelnen registrierten Refluxepisode voraussichtlich sehr gering wäre.

Koufman [89] fand in seiner Untersuchung bei einer Gruppe von 12 Gesunden keine Refluxepisode bis in den Hypopharynx. Dies ist unter Berücksichtigung der Tatsache zu werten, dass die Arbeit von Koufman keinen Hinweis auf die genannten strengen Auswertungskriterien enthält. Es wäre eigentlich zu vermuten, dass Pseudorefluxe und Artefakte eher ein falsch positives Ergebnis verursacht hätten. Allen Untersuchungen an gesunden Probanden ist gemeinsam, dass sie sich auf geringe Fallzahlen beziehen [11,38,96,142,157].

Tabelle 32 Gastropharyngealer Reflux (Refluxzahl >0) bei gesunden Probanden, Vergleich mit anderen Autoren (*Erläuterung im Text)

Autor	Jahr	n	Hinweis auf kritische Auswertungsrichtlinien	Patienten mit Reflux		score*
				Anzahl n	Anteil [%]	
J.A.Koufman	1991	12	nein	0	0	
D.A.Vincent	2000	23	ja	12	52	Reflux Area Index 1,6
T.R.Eubanks	2001	10	ja	1	10	
R. Ylitalo	2002	19	ja	5	26	
A. Maldonado	2003	20	ja	4	20	
A. Schlottmann	2006	9	ja	3	33	Refluxwert 0,13

Vincent [142] untersuchte 23 gesunde Probanden mit der Zielstellung, Normalwerte für den gastropharyngealen Reflux zu ermitteln. Es handelt sich um eine der wenigen Arbeiten, in der ebenfalls formuliert wird, dass zur Beurteilung der Refluxstärke Dauer der Refluxepisodes und pH-Wert bezogen auf das Messintervall berücksichtigt werden müssen. Vincent wandte deshalb den Reflux Area Index (Säurerefluxflächenindex ohne Mahlzeitenperioden) als Auswertungsparameter an. Der durchschnittliche Reflux Area Index wird in der Gruppe der Probanden von Vincent mit 1,6 angegeben. Dies entspräche nach o.g. Umrechnung einem Refluxwert von 0,27. Der von Vincent angegebene Wert ist damit doppelt so groß, wie der Durchschnitt des Refluxwertes in der Gruppe der 9 Probanden ohne Beschwerden der Gruppe B. Berücksichtigt man den Bereich der minimalen bis maximalen ermittelten Refluxwerte im Hypopharynx [0-62,4] in der Gruppe A, erscheinen die Werte 0,13 und 0,27 jedoch eng beieinander liegend.

4.3 Diskussion der Messergebnisse unter besonderer Berücksichtigung der Anwendung des Refluxwertes als score der Langzeit-pH-Metrie und Fehlerbetrachtungen

Der Bereich zwischen minimalem und maximalem Refluxwert ist im Hypopharynx erwartungsgemäß geringer als im Ösophagus bei jedoch ähnlich linksschiefer Verteilung (siehe Tab.13 und Abb.17). Unter Anwendung des Refluxwertes sind im Hypopharynx ähnlich viele Patienten refluxpositiv (42%) wie bei Zugrundelegen der Refluxzahl (44%) (Diskussion der Differenz s.u.). Die Anwendung eines Zahlenwertes, wie des Refluxwertes, vermittelt jedoch ein differenzierteres Bild der Messergebnisse der pH-Metrie des Hypopharynx, als die Einteilung in refluxpositive und refluxnegative Patienten. So liegen 95% aller Werte unterhalb des Grenzwertes 7,25 (Abb.18), obwohl ein maximaler Wert von 62,4 ermittelt wurde. Es kann also festgestellt werden, dass das Ergebnis einer refluxpositiven Messung nur mit geringer Wahrscheinlichkeit das Vorliegen hoher Refluxwerte (starker Reflux) ausdrückt.

Berücksichtigt man zusätzlich, dass nur 194 (35,6%) der Patienten der Gruppe A einen Refluxwert oberhalb des von Vincent [142] postulierten Normwertes von 0,27¹ haben, wird deutlich, dass die Angabe „refluxpositiv“ kritisch betrachtet werden muss. Zur Auswertung der Daten der vorliegenden Arbeit wurde festgelegt, dass Patienten mit einem Refluxwert >0 als refluxpositiv gelten, da bislang kein allgemein akzeptierter Normwert für den gastropharyngealen Reflux existiert. Aufgrund der dargestellten Ergebnisse muss man davon ausgehen, dass bei Festlegung eines Normwertes größer als 0 der Anteil tatsächlich refluxpositiver Patienten sehr viel geringer wäre.

Es soll diskutiert werden, ob der Refluxwert im Vergleich mit anderen Messgrößen wirklich geeignet ist, die tatsächlichen Refluxereignisse darzustellen.

In Tabelle 14 ist jeweils das Verhältnis verschiedener Messwerte von Hypopharynx und Ösophagus zueinander angegeben. Da im Hypopharynx kein stärkerer Reflux als im Ösophagus anzunehmen ist, muss dieses Verhältnis der jeweiligen Messwerte Hypopharynx / Ösophagus zwischen 0 und 1 liegen.

¹ Reflux Area Index ohne Mahlzeiten 1,6 nach Vincent entspricht Refluxwert: 0,27
(Refluxwert x 6 = RAI)

Der Refluxindex beispielsweise stellt das Verhältnis der Refluxepisoden im Hypopharynx und Ösophagus zueinander drei mal so hoch wie der Refluxwert dar.

Der DeMeester-Wert schließt die Mahlzeitenperioden nicht aus. Dies macht sich im Hypopharynx wegen des hier deutlich geringeren tatsächlichen Refluxes verhältnismäßig stärker bemerkbar als im Ösophagus. Das Verhältnis der Messwerte in den beiden Messkanälen zueinander ist deshalb für den DeMeester-Wert deutlich höher, als für die anderen Messparameter.

Die abweichenden Verhältniswerte zwischen den einzelnen Parametern verdeutlichen, dass die einzelnen Messgrößen die tatsächlichen Refluxereignisse unterschiedlich abbilden. Da die Säurerefluxfläche die Grundlage für die Berechnung des Refluxwertes bildet, ist das Verhältnis der Mittelwerte in Hypopharynx und Ösophagus zueinander für diese beiden Parameter ähnlich.

Der Säurerefluxflächenindex berücksichtigt wie der Refluxwert Dauer und pH-Amplitude der Refluxepisoden sowie die Dauer der jeweiligen Messperiode. Die angewandte Auswertungssoftware gibt den Säurerefluxflächenindex jedoch nicht unter Ausschluss der Mahlzeitenperioden für die Gesamtmessung an. Der Einfluss der gemessenen pH-Änderungen in der Mahlzeitenperiode auf den Wert spiegelt sich in der Korrelation des Säurerefluxflächenindex der Mahlzeitenperiode mit dem Säurerefluxflächenindex der aufrechten Periode für die Messung im Hypopharynx wider (Abb.20). Für die Messung im Ösophagus ist diese Korrelation nicht nachweisbar (Abb.22). Hier gilt, dass die höheren absoluten Werte im Ösophagus den Einfluss der Mahlzeiten relativieren.

Für den Refluxwert besteht erwartungsgemäß weder für die Messungen im Ösophagus noch für die Messungen im Hypopharynx ein Zusammenhang mit der Säurerefluxfläche während der Mahlzeitenperiode (Abb.21 und 22), weil diese nicht in die Berechnung des Refluxwertes eingeht.

Der Wert der Refluxfläche berücksichtigt die Messdauer der einzelnen Messperioden nicht. Es handelt sich um einen Wert, der die Flächen unabhängig von der Dauer der Messperioden addiert. Durch die Mittelung bei der großen Patientenzahl dieser Arbeit entspricht der Wert etwa dem des Refluxwertes (siehe Tab.14). Im Einzelfall können jedoch erhebliche Abweichungen auftreten, beispielsweise bei einer sehr kurzen Gesamtmessdauer der pH-Metrie. Bei einer kurzen Gesamtmessdauer kann trotz

einer geringen absoluten Säurerefluxfläche ein relativ hoher Refluxwert ermittelt werden.

Der Refluxwert scheint geeignet, die Stärke der Refluxereignisse einer Langzeit-pH-Metrie abzubilden. Die Anwendung anderer Messparameter führt zu abweichenden Ergebnissen bei der Beurteilung der Messung.

4.3.1 Anwendbarkeit anderer scores

Die derzeit angewandten Auswertungsmaßstäbe für die Beurteilung des gastroösophagealen Refluxes entstammen der gastroenterologischen Forschung und Diagnostik. Ihre Übertragbarkeit auf die Auswertung des gastropharyngealen Refluxes erscheint fraglich.

Insbesondere der DeMeester-Score ist zur Beurteilung des gastroösophagealen Refluxes in der internistischen Literatur weit verbreitet [118,141,143]. Im Gegensatz zum Refluxwert spiegelt der DeMeester-Wert subjektive Wichtungen einzelner Messparameter wider. So wird die Anzahl der Refluxepisoden, die länger als 5 Minuten andauern, besonders berücksichtigt. Es erscheint fraglich, warum gerade der Grenze von 5 Minuten eine Bedeutung beigemessen wird. Zusätzlich geht die längste Refluxepisode in die Berechnung ein. Es gibt bisher keinen Hinweis in der Literatur darauf, dass eine lange Refluxepisode eine schädigendere Wirkung hätte, als mehrere Refluxepisoden gleicher Dauer. Vollkommen unberücksichtigt bleibt die Amplitude des pH-Abfalles in der Berechnung von DeMeester. Dabei wird die direkte schädigende Wirkung der Säure und die proteolytische Aktivität des Pepsins diskutiert, welches seine Aktivität bei einem pH-Optimum 1,8-3,5 entfaltet [22,139].

Der größte Nachteil liegt jedoch darin, dass zwischen tatsächlichen Refluxepisoden und pH-Abfall durch saure Nahrungsbestandteile nicht unterschieden wird, da die Messung während der Mahlzeitenperiode in die Berechnung eingeht.

Betrachtet man die 545 Langzeit-pH-Metrie-Messungen der eigenen Gruppe A, ist im Ösophagus die Korrelation von DeMeester-Score und Refluxwert nur wenig geringer, als die von DeMeester-Score und Säurerefluxflächenindex (Abb.29 und 30). Im

Hypopharynx wird der Einfluss der Mahlzeitenperioden aber deutlicher. Hier korreliert der DeMeester-Score deutlicher mit dem Säurerefluxflächenindex (der ebenfalls die Mahlzeitenperioden beinhaltet) als mit dem Refluxwert (Abb 27 und 28).

Dass sich die falsch positiven Ergebnisse des DeMeester-Wertes bei der Messung im Ösophagus nicht in der Deutlichkeit darstellen, liegt an dem in Ösophagus und Hypopharynx unterschiedlichen Verhältnis der sauren Episoden während der Mahlzeiten zu den tatsächlichen Refluxen außerhalb der Mahlzeiten (s.o.).

Die einzelnen Messparameter, aus denen sich der DeMeester-Score zusammensetzt, werden bei der Berechnung eines Wertes mit den entsprechenden Normalwerten (Mittelwert und Standardabweichung) abgeglichen (siehe Kapitel 2.2.3). Diese Normalwerte sind von DeMeester selbst erhobene Daten von 50 jungen gesunden Probanden. Dies kritisiert Jalal [68]. Er fordert, dass eine größere Population mit einer größeren Altersspanne die Grundlage für die Ermittlung der Normalwerte für einen score bilden sollte. Die von Jalal durchgeführten Untersuchungen an älteren gesunden Probanden ergaben insgesamt höhere Messwerte, so dass die Auswertung mit dem DeMeester-Score bei älteren Patienten zu falsch positiven Ergebnissen führen würde.

Die Normalwerte wurden von DeMeester im mittleren Ösophagus gemessen, so dass auch deshalb eine Anwendung für die Beschreibung des gastropharyngealen Refluxes nicht möglich ist.

Hinzu kommt, dass Jalal in der Formel zur Berechnung des DeMeester-Scores einen statistischen Fehler unterstellt. Er kommt auch deshalb zu der Aussage, den DeMeester-Score für die Beschreibung des gastroösophagealen Refluxes nicht zu verwenden.

Für den Boix-Ochoa-Score gelten die Kritikpunkte in gleicher Weise, da er auf den Prinzipien des DeMeester-Scores beruht (siehe Kapitel 2.2.3).

Die unterschiedliche Wichtung der pH-Bereiche, die der Berechnung des Kaye-Scores zugrunde liegt, erscheint sehr willkürlich gewählt. Die Zeitanteile mit unterschiedlichen pH-Werten werden mit abnehmenden pH-Werten mit zunehmenden Faktoren multipliziert und am Ende addiert. Der Wert hat keine breite Anwendung gefunden.

4.3.2 Fehlerbetrachtung

Im numerischen Analysebericht der Auswertungssoftware wird die Messdauer_{pH<4} auf ganze Zahlen gerundet angegeben. Dies führt zu dem Widerspruch, dass bei einigen Patienten die Messdauer_{pH<4} mit 0 Minuten angegeben wird und dennoch Refluxepisoden oder ein positiver Refluxwert registriert werden (Kapitel 3.1.3). Die Angabe der Messdauer_{pH<4} ist in dieser auf ganze Minuten gerundeten Form wertlos, da sie sich bei den meisten Patienten für den Hypopharynx im Bereich bis zu einer Minute bewegt. Bei 80,7% der Patienten ist der Wert für die Messdauer ohne Mahlzeitenperioden mit 0 oder 1 min angegeben. Einzelne oder mehrere Refluxepisoden mit einer insgesamt kurzen Dauer (unter 0,5 min) werden so im numerischen Auswertungsprotokoll der Auswertungssoftware mit 0 Minuten ausgewiesen, obwohl sie relativ hohe Refluxwerte erreichen können. In dem in Abbildung 63 im Anhang abgebildeten Beispiel verläuft die Aufzeichnungskurve der pH-Werte des Hypopharynx scheinbar auf der Linie pH=4. Jedoch wird die Linie fünfmal unterschritten, so dass fünf Refluxepisoden gezählt werden, die insgesamt weniger als 0,5 Minuten dauern. In der Summe können dabei auch größere Säurerefluxflächen und damit Refluxwerte entstehen. So beträgt der Refluxwert im Hypopharynx für die im Beispiel angegebene Messung (weitere Refluxepisoden traten nicht auf) 2,2, obwohl im numerischen Auswertungsprotokoll die Messdauer_{pH<4} mit 0 angegeben wird. Nur 13,9% (76) aller Patienten haben einen Refluxwert größer als 2,2.

Der Parameter der Messdauer_{pH<4} kann nicht unkritisch für die Auswertung der Messungen herangezogen werden.

Der Berechnung der Fraktionszeit_{pH<4}, der Refluxfläche und damit auch der Berechnung des Refluxwertes liegen die nicht gerundeten gemessenen Zeiten zugrunde.

Bei 20 Messungen wurden im Hypopharynx und bei 6 Messungen im Ösophagus Refluxepisoden registriert, obwohl der Refluxwert im entsprechenden Messkanal 0 betrug. Für die Berechnung des Refluxwertes wurde die Säurerefluxfläche der Mahlzeitenperiode von der Säurerefluxfläche der gesamten Messperiode subtrahiert. Beide Parameter wurden dem numerischen Auswertungsprotokoll entnommen, das die Software liefert. Hier sind die Parameter bis auf eine Dezimalstelle gerundet

angegeben. Eine mögliche Differenz der Säurerefluxflächen im Bereich der zweiten Dezimalstelle entgeht so der Berechnung. Ein Refluxereignis, welches in der graphischen Aufzeichnung durch eine Fläche von weniger als 0,05 pH x min unterhalb der Linie pH=4 abgebildet wird, geht so die Auswertung nicht mit ein. Wenn jedoch die Grenze pH=4 von der Aufzeichnungskurve gekreuzt wird, wird eine Refluxepisode gezählt (Abb.64 im Anhang). Für die Interpretation der pH-Metrie erscheint es jedoch sinnvoller, diese extrem geringen Flächen (Refluxereignisse mit sehr geringen Amplituden in der Aufzeichnungskurve und extrem geringen Zeiten) zu vernachlässigen, als sie mit gleicher Wertung wie größere Refluxflächen durch einfache Zählung bei Verwendung des Refluxindex in das Ergebnis der Messung einfließen zu lassen.

Umgekehrt wurde bei 9 Messungen im Hypopharynx und 6 Messungen im Ösophagus trotz positiven Refluxwertes keine Refluxepisode in der gesamten Messperiode ohne Mahlzeitenperiode registriert. Eine saure Episode kann während der Mahlzeitenperiode beginnen und über das Ende der Mahlzeitenperiode hinaus andauern (Abb.65 im Anhang). Der pH-Abfall wird in diesem Fall als Refluxereignis während der Mahlzeit gezählt, geht also in den Parameter, der die Anzahl der Refluxepisoden außerhalb der Mahlzeitenperioden zählt, nicht ein. Der Anteil der Fläche unterhalb der Linie 4, der sich außerhalb der Mahlzeitenperiode befindet, geht jedoch in die Berechnung des Refluxwertes ein. Der durchschnittliche Refluxwert dieser 9 Messungen im Hypopharynx beträgt 0,3 [0,1-0,7].

Tritt diese Situation allein im Messkanal für den Ösophagus ohne zeitgleichen Abfall des pH-Wertes im Hypopharynx auf, ist die Herkunft der Säure unstrittig.

Grundsätzlich ist es nicht vorstellbar, dass Säure den Hypopharynx allein und nicht auch den Ösophagus passiert. Wenn die Säure während der Mahlzeitenperiode in den Hypopharynx gelangt und dort wie beschrieben über die Mahlzeitenperiode hinaus verweilt, während im Ösophagus mit Beendigung der Mahlzeitenperiode bereits neutrale Werte gemessen werden, tritt der Fall ein, dass die Säurerefluxfläche für dieses Ereignis im Hypopharynx positiv und im Ösophagus negativ ist. Dies gilt dann auch für den Refluxwert der gesamten Messung, wenn das Verhältnis nicht durch weitere Refluxepisoden aufgehoben wird. Dies trifft für zwei der 545 Messungen zu. Es wurden positive Refluxwerte für den Hypopharynx ermittelt bei

einem Refluxwert 0 im Ösophagus. Die Werte sind mit 0,3 und 0,5 nicht sehr hoch. 162 Patienten (71,0% der refluxpositiven Patienten) haben einen Refluxwert größer als 0,5.

Dieser „Überhang“ von Säure im Hypopharynx nach Beendigung der Mahlzeitenperiode spielt sich in so geringen Größenordnungen ab, dass er sich der manuellen Nachbearbeitung der Messkurven entziehen kann. Bei beiden Messungen ist davon auszugehen, dass saure Nahrung den pH-Abfall verursacht hat (Abb.66 im Anhang). Für die Auswertung der Messergebnisse insgesamt ist dieses Phänomen zu vernachlässigen. In beiden Fällen ist die Zeit dieser sauren Episoden mit 0 angegeben, also kleiner als 0,5 min. In beiden Fällen ist der pH-Wert nach Beendigung der Mahlzeitenperiode kurz über die Marke pH=4 angestiegen. Es wurden so im Gegensatz zu den oben genannten Fällen (Refluxwert >0 und Anzahl der Refluxepisoden =0) für die Messung im Hypopharynx Refluxepisoden gezählt.

4.3.3 Einfluss von Fraktionszeit_{pH<4} und Refluxindex auf den Refluxwert

Wodurch unterscheidet sich geringer Reflux von starkem Reflux in den Hypopharynx?

Der Refluxwert im Hypopharynx korreliert mit der Fraktionszeit_{pH<4} (gesamt–Mahlzeit) signifikant (Abb.23). Eine Zunahme der Fraktionszeit_{pH<4} kann durch viele kürzere oder durch wenige längere Refluxepisoden verursacht werden. Wenn eine größere Fraktionszeit_{pH<4} nicht mit einem höheren Refluxindex (Anzahl der Refluxepisoden/Stunde) verbunden ist, müssen längere Refluxepisoden die Ursache sein. Im untersuchten Patientengut korrelieren Refluxwert und Refluxindex nicht (Abb.24). Das heißt, größere Refluxwerte werden nicht durch eine höhere Anzahl der Refluxepisoden, sondern eher durch längere Refluxepisoden verursacht.

Die Anzahl der Refluxepisoden bzw. der Refluxindex eignen sich daher nicht als Parameter, die Stärke des gastropharyngealen Refluxes einer Messung zu beschreiben. Insbesondere die in der Literatur häufig erfolgte Einteilung der Patientengruppen in refluxpositive oder refluxnegative aufgrund der Anzahl der registrierten Refluxepisoden vermittelt einen falschen Eindruck der Messergebnisse.

Bei den Messungen im Ösophagus korreliert der Refluxwert weder mit der Fraktionszeit_{pH<4} noch mit dem Refluxindex (Abb.25 und 26). In die Berechnung der Säurerefluxflächen, die die Grundlage für die Ermittlung des Refluxwertes bilden, gehen Fraktionszeit_{pH<4} und pH-Amplitude ein. Möglicherweise hat im Ösophagus die Amplitude der pH-Werte einen größeren Einfluss als bei den Messungen im Hypopharynx. Der Einfluss der ermittelten pH-Werte auf die Größe der Säurerefluxflächen (und damit der Refluxwerte) lässt sich nicht direkt darstellen, da die Auswertungssoftware keinen entsprechenden Parameter angibt. Die Begutachtung der grafischen Auswertungsprotokolle vermittelt den Eindruck, dass im Ösophagus deutlich niedrigere pH-Werte erreicht werden. Dies ist aufgrund der geringeren Distanz des Messfühlers zum Magen zu erwarten, und würde erklären, weshalb Refluxwert und Fraktionszeit_{pH<4} im Ösophagus nicht korrelieren.

4.3.4 Reflux während der Mahlzeitenperioden

Das Verhältnis der mittleren Säurerefluxfläche im Hypopharynx zu der im Ösophagus in der Gesamtmessperiode ohne Mahlzeitenperioden beträgt 1:15,2 (Tab.10). Erwartungsgemäß ist das Verhältnis der entsprechenden Refluxwerte mit 1:15,6 ähnlich (Tab.13).

Während der Mahlzeitenperioden werden saure Nahrung und Getränke registriert, die in jedem Fall den Messpunkt sowohl im Hypopharynx als auch im Ösophagus passieren. Hier ist somit ein anderes Verhältnis der Säurerefluxflächen zu erwarten. Es beträgt im untersuchten Patientengut 1:2. Der registrierte pH-Abfall über die Zeit ist während der Mahlzeitenperioden im Ösophagus doppelt so groß, wie im Hypopharynx. Würden nur saure Nahrung und Getränke registriert, müsste das Verhältnis 1:1 betragen. Dass dies nicht der Fall ist, kann bedeuten, dass auch während der Mahlzeitenperioden Säure im Sinne von gastroösophagealem Reflux in den Ösophagus gelangt. Eine Differenzierung zwischen saurer Nahrung und Refluxepisoden während der Mahlzeitenperioden, insbesondere auch hinsichtlich möglicher gastropharyngealer Refluxepisoden, ist messtechnisch aufgrund der Trägheit des Systems nicht möglich. Die aufgezeichneten pH-Änderungen während der Mahlzeitenperioden vollziehen sich in so kurzer Abfolge, dass die aufgezeichneten Kurven als Summe der tatsächlichen Amplituden eine Rekonstruktion des Weges der Säure im Ösophagus nicht ermöglichen. Tatsächliche Refluxepisoden während der Mahlzeitenperioden müssen somit bei der Auswertung der Messungen unberücksichtigt bleiben.

4.3.5 Reflux bei Frauen und Männern sowie in Abhängigkeit vom Alter der Patienten

Der mittlere Refluxwert für den Hypopharynx ist im untersuchten Patientengut bei Männern doppelt so groß wie bei Frauen. Bei etwa gleichen mittleren Refluxwerten im Ösophagus bedeutet dies, dass Refluktat bei Männern leichter in den Hypopharynx gelangt.

24% der Männer aber nur 14% der Frauen der Patientengruppe B gaben an zu rauchen. Wenn dieses in etwa auch für die Gruppe A unterstellt wird, könnte dies eine mögliche Erklärung liefern, da Nikotinkonsum offensichtlich insbesondere zu erhöhtem gastropharyngealen Reflux führt (siehe Kapitel 3.2.4). Auffällig hoch sind die Refluxwerte im Hypopharynx in der Altersgruppe „31-40 Jahre“ (Abb.37). Interessanterweise ist das Durchschnittsalter der rauchenden Männer (n=21) in der Patientengruppe B 39,5 Jahre im Gegensatz zu 45,9 Jahren bei allen Männern (n=45) der Gruppe B. Für eine aussagekräftige Auswertung sind die Gruppen zu klein. Nimmt man eine ähnliche Altersverteilung der möglichen Raucher der Gruppe A an, könnte eventuell auch für die hohen Refluxwerte in der Altersgruppe „31-40 Jahre“ der Männer das Rauchen eine Rolle spielen.

Für die Korrelation des Refluxwertes zu Refluxindex und Fraktionszeit_{pH<4} gilt bei geschlechtsspezifischer Betrachtung gleiches, wie für die gesamte Gruppe der Patienten (siehe Kapitel 4.3.3). Die Refluxepisoden unterscheiden sich hinsichtlich Anzahl und Dauer zwischen Frauen und Männern nicht.

4.3.6 Refluxepisoden in liegender Position

Im untersuchten Patientengut traten nur bei 29,3% der Patienten (n=70) mit Refluxepisoden bis in den Hypopharynx Refluxepisoden auch in liegender Position auf. Das Messergebnis deckt sich mit den Angaben in der Literatur [38,96,128]. Dies widerspricht der Vorstellung, in liegender Position könne Refluktat sehr viel leichter, weil nicht entgegen der Schwerkraft, den Ösophagus passieren und in den Hypopharynx gelangen.

Es ist zu erwarten, dass Refluktat, welches in den Hypopharynx gelangen konnte, hier in liegender Position verhältnismäßig länger verweilt, als in aufrechter Position, wenn man unterstellt, dass in aufrechter Position die Schwerkraft einem längeren Verweilen des Refluktates entgegen wirkt, die Clearance also begünstigt. Tatsächlich ist die durchschnittliche Dauer einer einzelnen Refluxepisode sowohl im Ösophagus als auch im Hypopharynx in liegender Position etwa doppelt so lang, wie die Dauer der Refluxepisode in aufrechter Position (Gesamtmesszeit ohne Mahlzeiten) (Tab.8). Im Gegensatz dazu ist das Verhältnis der Messdauer_{pH<4} im Hypopharynx zu der im Ösophagus in liegender Position und während der Messung in aufrechter Position ohne Mahlzeiten ähnlich. In liegender Position ist das Verhältnis sogar mit 1:16,2 noch stärker zu Gunsten der Messung im Ösophagus verschoben als während der Messung in aufrechter Position (1:12,0). Dies trifft ebenfalls für das Verhältnis der Säurerefluxfläche Hypopharynx / Ösophagus zu. Auch dieses Verhältnis ist in liegender Position zu Gunsten des Ösophagus verschoben. Ebenso deutlich wird dies am entsprechenden Verhältnis der Anzahl der Refluxepisoden zueinander (Tab.5). Es „bedarf“ in aufrechter Position (ohne Mahlzeiten) nur 5,8 Refluxepisoden im Ösophagus für eine Refluxepisode im Hypopharynx, jedoch 7,7 in liegender Position.

In liegender Position tritt also nicht nur seltener gastroösophagealer Reflux auf, der gastroösophageale Reflux gelangt auch zusätzlich in liegender Position seltener in den Hypopharynx als in aufrechter Position.

Die mittlere Anzahl der im Hypopharynx registrierten Refluxepisoden ist in aufrechter Position ohne Mahlzeitenperiode 7,5 mal so hoch wie in liegender Position (4,5 : 0,6) (Tab.5). Da jedoch die einzelne Refluxepisode in liegender Position etwa doppelt so lange dauert wie in aufrechter Position, ist zu erklären, dass mittlere Messdauer_{pH<4} und Säurerefluxfläche in aufrechter Position nur drei mal so groß sind, wie die in liegender Position (1,5 : 0,5) (Tab.7 und 10).

Dies erklärt auch, dass wie in aufrechter Position auch in liegender Position steigende Werte der Refluxstärke (Säurerefluxflächenindex in liegender Position) in Hypopharynx und Ösophagus stärker durch eine Zunahme der Dauer und weniger durch die Zunahme der Anzahl der Refluxepisoden verursacht werden.

4.3.7 Zusammenhang der Messwerte im Ösophagus und Hypopharynx

Zu klären ist die Frage, ob aus den Messergebnissen der pH-Metrie des Ösophagus auf zu erwartende Ergebnisse im Hypopharynx geschlossen werden kann. Muss also überhaupt im Hypopharynx gemessen werden?

Das Bestimmtheitsmaß als Maß für den Zusammenhang der Refluxindizes (Anzahl der Refluxepisoden je Stunde) gemessen in Ösophagus und Hypopharynx beträgt 0,48 (Abb.44). Dies bedeutet, dass immerhin 48% der Variation der Refluxindizes im Hypopharynx über die Variation der Refluxindizes im Ösophagus zu erklären ist. Dies betrifft die Frage, ob einer bestimmten Anzahl von Refluxepisoden bis in den Ösophagus eine bestimmte Anzahl von Refluxepisoden bis in den Hypopharynx zugeordnet werden kann. Weil zwar nicht jeder gastroösophagealen Refluxepisode eine gastropharyngeale Refluxepisode folgt, aber umgekehrt jeder gastropharyngealen eine gastroösophageale vorausgegangen sein muss, ist ein gewisser Zusammenhang zu erwarten.

Wichtiger noch erscheint die Frage, ob dieser Zusammenhang für die Intensität des Refluxes existiert, ob also „starker“ gastroösophagealer Reflux „starken“ Reflux bis in den Hypopharynx zur Folge hat. Und darin eingeschlossen, ob lang anhaltender und/oder besonders saurer gastroösophagealer Reflux zu eben solchem Reflux im Hypopharynx führt. Das geringe Bestimmtheitsmaß ($r^2=0,06$) für den Zusammenhang der Refluxwerte im Ösophagus und Hypopharynx (Abb.43) lässt diesen Schluss nicht zu.

Dies verwundert nicht, wenn man sich die individuell unterschiedlichen Faktoren verdeutlicht, die das Aufsteigen einer Refluxepisode bis in den Hypopharynx beeinflussen, wie beispielsweise Sphinktertonus, Peristaltik oder Clearance des Ösophagus.

Die Messergebnisse im Ösophagus lassen also keinen Schluss auf etwa zu erwartende Refluxbelastung im Bereich des Hypopharynx zu. Dies bedeutet, dass für eine Beurteilung des gastropharyngealen Refluxes eine Messung im Hypopharynx zwingend erforderlich ist.

4.4 Diskussion der Messergebnisse in Beziehung zu angegebenen Symptomen (Gruppe B)

4.4.1 Zusammenhang zwischen Reflux und extraösophagealen Symptomen

In den Patientengruppen mit und ohne Nachweis von Reflux wurden die betrachteten Symptomqualitäten in etwa gleicher Häufigkeit genannt (Tab.21). Dies gilt gleichermaßen bei Nachweis von gastropharyngealem und gastroösophagealem Reflux. Selbst in der Gruppe der höheren Refluxwerte im Hypopharynx (50% der refluxpositiven Patienten) trat keines der Symptome gehäuft auf. Oberhalb des in der Gruppe A ermittelten 95%-Perzentils des Refluxwertes lagen in der Gruppe B nur 7 Patienten. Aus diesem Grund wurde es an dieser Stelle nicht angewandt.

Das Auftreten einzelner Symptomqualitäten ging auch nicht mit höheren Refluxwerten einher. Es ist also im vorliegenden Patientengut kein Zusammenhang zwischen gastropharyngealem oder gastroösophagealem Reflux und einzelnen Symptomen nachzuweisen. Es lässt sich nicht vorhersagen, welches der Symptome typischerweise durch gastropharyngealen Reflux verursacht wird.

Ein signifikanter Unterschied des durchschnittlichen Refluxwertes im Hypopharynx besteht jedoch zwischen der Gruppe der Patienten ohne Beschwerden und Patienten mit mindestens einem der genannten Symptome (Tab.26). Gastropharyngealer Reflux kann also möglicherweise die genannten Beschwerden verursachen, ohne dass jedoch die Zuordnung eines bestimmten Symptoms möglich wäre. Dies deckt sich mit Beobachtungen von Ylitalo [156], der bei 43 untersuchten Patienten zwar eine Häufung laryngealer und pharyngealer Symptome bei Nachweis von extraösophagealem Reflux beobachtete, ohne dass jedoch das Auftreten eines spezifischen Symptoms zugeordnet werden konnte. Berücksichtigt man, dass die untersuchten Symptome multifaktoriell verursacht sein können, überrascht das Ergebnis nicht. So sind beispielsweise für das Auftreten von Heiserkeit verschiedene Ursachen vorstellbar (chronisch entzündlich, funktionell, psychisch), ohne dass diese im Vorfeld der pH-Metrie mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden könnten.

Eindeutig auf den Einfluss von gastropharyngealem Reflux hinweisende Befunde existieren nicht. Es werden bestimmte Befunde wie hyperplastische Veränderungen der Hypopharynx- und Larynxschleimhaut insbesondere der Larynxhinterwand

diskutiert [8,28,85,144]. Diese können aber zum Teil auch multifaktorieller Genese sein, und werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Milstein [102] fand bei 93% von 52 gesunden Probanden (Nichtraucher) mindestens einen, der als vermeintlich refluxassoziiert diskutierten Befunde. Auch die eigene Erfahrung lässt Zweifel an der Spezifität dieser Befunde aufkommen. In der vorliegenden Arbeit fanden vermeintlich refluxassoziierte Befunde deshalb keine Berücksichtigung.

Es wird diskutiert, dass Refluxepisoden, die in liegender Position auftreten, besonders schädliche Auswirkungen hätten [34]. Smit [128] legt diese Annahme der Auswertung seiner Ergebnisse zugrunde, in dem er für seine Definition eines pathologischen Refluxes das Auftreten von Refluxepisoden in liegender Position stärker wichtet (siehe Kapitel 4.2). Die eigenen Untersuchungsergebnisse (Tab.27) können aber keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Refluxepisoden in liegender Position und den genannten Beschwerden aufzeigen. Smits Auswertungskriterien sind im Hinblick auf seine Beurteilung der Refluxes in liegender Position nicht gerechtfertigt.

Die Säurerefluxfläche während der Mahlzeitenperioden geht in die Berechnung des Refluxwertes nicht ein. Man könnte jedoch unterstellen, dass auch saure Mahlzeiten, wenn sie den Hypopharynx und Ösophagus passieren, zu Schleimhautschädigung und entsprechenden Symptomen führen, wenngleich aber gerade dem Pepsin die schädigende Wirkung zugesprochen wird. Insbesondere wenn ein vagaler Reflex als Ursache für die Entstehung refluxassoziierten Beschwerden angenommen würde [3,61], müsste ein Zusammenhang zwischen besonders hohen Säurerefluxflächen während der Mahlzeitenperioden und den angegebenen Beschwerden zu erkennen sein. Im untersuchten Patientengut ist dies jedoch nicht zu beobachten (Tab.25). Einschränkend ist anzumerken, dass die aufgezeichneten pH-Werte während der Mahlzeiten bei der Messung über 24 Stunden sicher nicht die langfristigen Mittelwerte repräsentieren. Die besondere Situation der platzierten Messsonde wird zu Veränderungen der Essgewohnheiten führen, auch wenn die Patienten angehalten werden, diese möglichst nicht zu verändern.

Der DeMeester-Score ist (mit allen diskutierten Einschränkungen) ein Maß für die Stärke des Refluxes bis in den Ösophagus. Der von DeMeester festgelegte

Grenzwert 14,72 bietet die Möglichkeit, eine Gruppe von Patienten mit besonders starkem Reflux bis in den Ösophagus zu bilden. Wenn man im Gegensatz zu einer direkten Schleimhautschädigung durch aufsteigende Refluxes bis in den Hypopharynx einen vagal vermittelten Reflex, ausgelöst im Ösophagus, als Pathomechanismus unterstellt [3,61], könnte man einen Zusammenhang zwischen pathologischem DeMeester-Score und auftretenden Beschwerden vermuten. Dies ist jedoch im untersuchten Patientengut nicht nachweisbar (Tab.23), was die Annahme eines vagal vermittelten Reflexes nicht stützt.

Geht man jedoch von einem direkten Kontakt des Reflukates mit der Schleimhaut des Hypopharynx bzw. Ösophagus als Pathomechanismus aus und berücksichtigt, dass die Stärke des gastroösophagealen Refluxes nicht mit der des gastropharyngealen Refluxes korreliert, ist ein Zusammenhang zwischen dem DeMeester-Score und auftretenden Beschwerden nicht zu erwarten.

4.4.2 Zusammenhang zwischen Reflux und Sodbrennen

Patienten mit Sodbrennen haben im untersuchten Patientengut einen signifikant höheren durchschnittlichen Refluxwert im Ösophagus als Patienten ohne Sodbrennen, aber den gleichen durchschnittlichen Refluxwert im Hypopharynx (siehe Kapitel 3.2.3). Vermutlich verursachen also Refluxepisoden Sodbrennen während der Passage des Ösophagus, nicht jedoch bei der Passage des Hypopharynx. Gastropharyngealer Reflux läuft also möglicherweise weitestgehend unbemerkt ab.

Diese Vermutung wird gestützt durch die Tatsache, dass Patienten mit nachgewiesenem Reflux bis in den Hypopharynx ebenso häufig Sodbrennen angeben, wie Patienten ohne Reflux bis in den Hypopharynx. Allerdings ist auch die Zahl der Patienten, die Sodbrennen angeben in der Gruppe der Patienten mit nachgewiesenem Reflux bis in den Ösophagus nur gering größer als in der Gruppe der Patienten ohne Reflux bis in den Ösophagus.

Man könnte vermuten, dass Patienten, die über Sodbrennen klagen, nicht täglich Reflux haben und somit durch die 24-Stunden-pH-Metrie nicht als refluxpositiv erfasst werden. Eine längere Messung könnte also möglicherweise zu einem höheren Anteil von Patienten mit Sodbrennen in der Gruppe der refluxpositiven Patienten führen. Dann wäre aber auch zu vermuten, dass bei den Patienten mit zunehmender Häufigkeit des Sodbrennens (selten bis mehrmals täglich) höhere durchschnittliche Refluxwerte nachzuweisen wären. Dies ist jedoch nicht der Fall (Abb.52 und 53).

Die Untersuchungsergebnisse zeigen, dass das Symptom Sodbrennen hinweisend auf das Vorliegen von gastroösophagealem Reflux sein kann, mit jedoch hoher Wahrscheinlichkeit sowohl falsch positiver als auch falsch negativer Aussagen. Bezüglich des Vorhandenseins gastropharyngealen Refluxes liefert das Symptom Sodbrennen keinen Hinweis.

4.4.3 Einfluss des Rauchen auf Sodbrennen und Reflux

Es ist bekannt, dass gastroösophagealer Reflux durch Rauchen begünstigt wird. Dies geschieht einerseits durch Verminderung des Druckes des unteren Ösophagussphinkters. Zusätzlich wird diskutiert, dass tiefere Inspiration und Husten zu Refluxepisoden führen. Darüber hinaus wird die Ösophagusclearance durch Nikotin negativ beeinflusst, so ist die Ösophagusperistaltik vermindert und die Neutralisation durch Speichel ist durch Hemmung der Speichelsekretion eingeschränkt [111].

Kadakia [82] stellt in seiner Untersuchung einen Zusammenhang zwischen Rauchen und gastroösophagealem Reflux sowie Sodbrennen fest. Allerdings betrachtet er den gastropharyngealen Reflux nicht. Die eigenen Ergebnisse zeigen, dass der Einfluss des Rauchens auf den gastropharyngealen Reflux noch deutlicher als der bekannte Einfluss auf den gastroösophagealen Reflux zur Darstellung kommt (Tab.54 und 55). Dies ist sicher durch die genannten herabgesetzten Mechanismen der Ösophagusclearance zu erklären.

Interessanterweise wurden die sonst typischerweise mit dem Rauchen in Verbindung gebrachten Symptome wie beispielsweise Heiserkeit und Reizhusten von den untersuchten Rauchern nicht häufiger angegeben als von den Nichtraucher.

Während in der gesamten Gruppe B kein Zusammenhang zwischen gastropharyngealem Reflux und Sodbrennen festzustellen war, hatten in der Gruppe der Raucher signifikant mehr Patienten gastropharyngealen Reflux und auch mehr Sodbrennen. Möglicherweise gilt die Feststellung, dass der gastropharyngeale Reflux meist unbemerkt abläuft, nicht für die Gruppe der Raucher. Eine mögliche Erklärung könnte eine Sensibilisierung der Schleimhaut durch nikotininduzierte Schädigung sein.

5. Zusammenfassung

Eine Reihe von Symptomen und Befunden im HNO-Fachgebiet werden im Zusammenhang mit dem Auftreten von gastroösophagealem und gastropharyngealem Reflux diskutiert. Im Mittelpunkt der Diagnostik refluxassoziierter Erkrankungen steht die Langzeit-pH-Metrie des Ösophagus und des Hypopharynx. Einheitliche Auswertungskriterien und Durchführungsbestimmungen, die einen Vergleich der erhobenen Daten ermöglichen würden, existieren bislang nicht.

Von Februar 1996 bis Dezember 2003 wurde in der Abteilung Phoniatrie, Pädaudiologie der Hals–Nasen-Ohrenklinik der Universität Rostock die Langzeit-pH-Metrie bei 545 Patienten (Gruppe A) durchgeführt. Es wurden alle Patienten eingeschlossen, die aufgrund des Beschwerdebildes oder entsprechender laryngoskopischer Befunde und nach Ausschluss anderer Ursachen die Möglichkeit eines gastroösophagealen oder gastropharyngealen Refluxes als ätiologischen Faktor für die Beschwerden vermuten ließen. Die pH-Metrie wurde auch durchgeführt, wenn anamnestisch kein Hinweis auf eine Refluxerkrankung vorlag bzw. kein Sodbrennen bestand. Kontrolluntersuchungen etwa nach erfolgter Therapie gingen nicht in die Untersuchung mit ein. Im Zeitraum von Februar 1996 bis August 1997 beantworteten 114 Patienten dieser Patienten (Gruppe B) einen Anamnesebogen zur Erfassung symptombezogener Parameter. Anhand der Daten wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen genannten Symptomen und erhobenen Messergebnissen untersucht.

Bei der Auswertung wurden die Messergebnisse der Mahlzeitenperioden konsequent ausgeschlossen. Zusätzlich wurden die Messprotokolle hinsichtlich möglicher technischer Artefakte und Pseudorefluxe nachbearbeitet. Grundlage der Auswertung bildete der früher beschriebene Refluxwert.

Bei 44% der Patienten (Gruppe A) war Reflux bis in den Hypopharynx, bei 91% der Patienten bis in den Ösophagus messbar. Bei Anwendung der kritischen Auswertungsrichtlinien wurden jedoch meist nur geringe Werte im Hypopharynx gemessen. Der Mittelwert des Refluxwertes im Hypopharynx betrug 1,6 [0-62,4] bei stark linksschiefer Verteilung der Werte. Das 95%-Perzentil wurde mit 7,25 ermittelt. Zwischen den Messergebnissen im Ösophagus und im Hypopharynx bestand kein Zusammenhang.

Patienten der Gruppe B, die keine extraösophagealen Symptome angaben (n=9), hatten einen signifikant geringeren Refluxwert als Patienten, die Beschwerden angaben (n=105). Ein Zusammenhang zwischen einzelnen Symptomen und den ermittelten Messwerten konnte nicht festgestellt werden.

In der Gruppe der Raucher wurden signifikant höhere Refluxwerte im Hypopharynx ermittelt als in der Gruppe der Nichtraucher. Nikotinkonsum scheint das Aufsteigen von gastroösophagealem Reflux bis in den Hypopharynx zu begünstigen.

Die Auswertung der Langzeit-pH-Metrie muss unter Anwendung der benannten Kriterien erfolgen, um falsch positive Ergebnisse zu vermeiden. Im Gegensatz zur einfachen Beurteilung des Ergebnisses als refluxpositiv oder –negativ, ist es wichtig, das Messergebnis in Form eines Zahlenwertes zu beschreiben. Der dargestellte Refluxwert bietet hierfür eine Möglichkeit. Neuere Software-Versionen erlauben die Auswertung mit dem Reflux-Area-Index (RAI). Dieser Wert ist mit dem Refluxwert vergleichbar. Der Umrechnungsfaktor 6 ist zu beachten.

Die tatsächliche Refluxbelastung des Hypopharynx kann nur durch die pH-Metrie im Hypopharynx selbst ermittelt werden, da aus den Ergebnissen der Messung im Ösophagus nicht auf zu erwartende Messergebnisse im Hypopharynx geschlossen werden kann. Auch das Symptom Sodbrennen liefert insbesondere hinsichtlich einer möglichen Refluxbelastung des Hypopharynx keinen Hinweis.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Adhami T, Goldblum JR, Richter JE. The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: an experimental canine model. *Am J Gastroenterol*. 2004 Nov; 99(11): 2098-2106
- 2 Ahuja V, Yench MW, Lassen LF. Head and neck manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Am Fam Physician*. 1999; 60(3): 873-80
- 3 Andersen LI, Schmidt A, Bundgaard A. Pulmonary function and acid application in the esophagus. *Chest*. 1986; 90: 358-363
- 4 Assimakopoulos D, Patrikakos G. The role of gastroesophageal reflux in the pathogenesis of laryngeal carcinoma. *Am J Otolaryngol*. 2002; 23: 351–372
- 5 Aylwin JA. The physiological basis of reflux oesophagitis in sliding hiatal diaphragmatic hernia. *Thorax*. 1953; 8: 38-45
- 6 Bain WM, Harrington JW, Thomas LE. Head and neck manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope*. 1983; 93: 175-179
- 7 Barbero GJ. Gastroesophageal reflux and upper airway disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 1996; 29: 27–38
- 8 Belafsky PC, Postma GN, Amin MR, Koufman JA. Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat*. 2002; 81 (Suppl 2): 10–13.
- 9 Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice*. 2002; 16: 274–277.
- 10 Bernstein LM, Baker LA. A clinical test for esophagitis. *Gastroenterology*. 1958; 34: 760-781
- 11 Bilgen C, Ogut F, Kesimli-Dinc H. The comparison of an empiric proton pump inhibitor trial vs 24-hour double-probe Ph monitoring in laryngopharyngeal reflux. *Laryngol Otol*. 2003 May; 117(5): 386-390
- 12 Bothwell, MR, Parsons DS, Talbot A, Barbero GJ, Wilder B. Outcome of reflux therapy on pediatric chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999; 121: 255–258.
- 13 Bove M, Ruth M, Cange L. 24-H pharyngeal pH monitoring in healthy volunteers: a normative study. *Scand J Gastroenterol*. 2000; 35: 234-241

- 14 Boyle JT, Tuchman DN, Altschuler SM, Nixon TE, Pack AI, Cohen S. Mechanisms for the association of gastroesophageal reflux and bronchospasm. *Am-Rev-Respir-Dis (Suppl)*. 1985; 131: 16-20
- 15 Burnett W. An Evaluation of the Gastroduodenal Fibrescope. *Gut*. 1962; 3: 361-365
- 16 Casstell DO, Wu WC, Ott DJ. Gastro-esophageal Reflux Disease. Pathogenesis, Diagnosis, Therapy. Futura Publishing Company, Inc., Mount Kisco, NY. 1985: 325
- 17 Chambers DW, Davis WE, Cook PR, Nishioka GJ, Rudman DT. Long-term outcome analysis of functional endoscopic sinus surgery: correlation of symptoms with endoscopic examination findings and potential prognostic variables. *Laryngoscope*. 1997; 107: 504–510
- 18 Cherry J, Margulies SI. Contact ulcer of the larynx. *Laryngoscope*. 1968; 78: 1937-1940
- 19 Chevalier JM, Brossard E, Monnier P. Globus sensation and gastroesophageal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003; 260(5): 273-276
- 20 Cohen JT, Bach KK, Postma GN, Koufman JA. Clinical manifestation of laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat*. 2002 ; 81 (Suppl 2): 19–23
- 21 Cohen S, Harris LD. Does hiatus hernia affect competence of gastroesophageal sphincter? *N Engl J Med*. 1971; 284: 1053-1056
- 22 Collins JF, Fine R. The enzymatic digestion of elastin at acidic pH. *Biochim Biophys Acta*. 1981 Jan 15; 657(1): 295-303
- 23 Conley SF, Werlin, SL, Beste DJ. Proximal pH-Metry for diagnosis of upper airway complications of gastroesophageal reflux. *J Otolaryngol*. 1995; 22: 249-256
- 24 Contencin P, Narcy P. Nasopharyngeal pH monitoring in infants and children with chronic rhinopharyngitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1991; 22: 249–256
- 25 Corso MJ, Pursnani KG, Mohiuddin MA. Globus sensation is associated with hypertensive upper esophageal sphincter but not with gastroesophageal reflux. *Dig Dis Scie*. 1998; 43 : 1513-1517
- 26 Curran AJ, BarryMK, Callanan V. A prospective study of acid reflux and globus pharyngeus using a modified symptom index. *Clin Otolaryngol*. 1995; 20: 552-554

- 27 Delahunty JE, Cherry J. Experimentally produced vocal cord granulomas. *Laryngoscope*. 1968; 78: 1941-1947
- 28 Delahunty JE. Acid laryngitis. *J Laryngol Otol*. 1972; 86: 335-342
- 29 DeMeester TR, Johnson LF, Joseph GJ. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann-Surg*. 1976; 184: 459-470
- 30 DeMester TR, Johnson LF. The evaluation of objective measurements of gastroesophageal reflux and their contribution to patient management *Surg-Clin-North-Am*. 1976; 56: 39-53
- 31 Dent J, Dodds WJ, Hogan WJ. Factors that Influence Induction of Gastroesophageal Reflux in Normal Human Subjects. *Dig Dis Sci*. 1988; 33: 270-275
- 32 Dent J, Holloway RH, Toouli J. Mechanisms of Lower Oesophageal Sphincter Incompetence in Patients With Symptomatic Gastroesophageal Reflux. *Gut*. 1988; 29: 1020-1028
- 33 Deschner WK, Benjamin SB. Extraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux disease *Am-J-Gastroenterol*. 1989 ; 84: 1-5
- 34 Dhiman RK, Saraswat VA, Mishra A. Inclusion of supine period in short-duration pH monitoring is essential in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*. 1996 Apr; 41(4): 764-772
- 35 Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ. Mechanisms of Gastroesophageal Reflux in Patients with Reflux Esophagitis. *N Engl J Med*. 1982; 307: 1547-1552
- 36 Ekström T, Johansson KE. Effects of anti-reflux surgery on chronic cough and asthma in patients with gastroesophageal reflux disease. *Respir Med*. 2000; 94: 1166–1171
- 37 El-Serag HB, Hepworth EJ, Lee P, Sonnenberg A. Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 2013–2018
- 38 Eubanks TR, Omelanczuk PE, Maronian N. Pharyngeal pH monitoring in 222 patients with suspected laryngeal reflux. *J Gastrointest Surg*. 2001 Mar-Apr; 5(2): 183-190
- 39 Ferguson MK, Ryan JW, Little AG. Esophageal Emptying and Acid Neutralization in Patients with Symptoms of Esophageal Reflux. *Ann Surg*. 1985; 201: 728-735

- 40 Fitzgerald JM, Allen CJ, Craven MA, Newhouse MT. Chronic cough and gastroesophageal reflux. *Can-Med-Assoc-J.* 1989; 140: 520-524
- 41 Fraser AG. Review article: gastro-oesophageal reflux and laryngeal symptoms. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994; 8: 265-272
- 42 Freije JE, Beatty TW, Campbell BH. Carcinoma of the larynx in patients with gastroesophageal reflux. *Am J Otolaryngol.* 1996; 17(6): 386-390
- 43 Fyke FE Jr, Code CF, Schlegel JF. The Gastroesophageal Sphinkter in Healthy Human Beings. *Gastroenterology [Basel].* 1965; 86: 135-150
- 44 Galli J, Cammarota G, Calo L, Agostino S, D`Ugo D, Cianci R, Almadori G. The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2002; 112:1861–1865
- 45 Gibson WS, Cochran W. Otolgia in infants and children – a manifestation of gastroesophageal reflux. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1994; 28: 213–218
- 46 Glanz-H, Kleinsasser-O. Chronische Laryngitis und Carcinom. *Arch Otorhinolaryngol.* 1976 ; 212: 57-75
- 47 Gray S, Miller R, Myer CM III. Adjunctive measures for successful laryngotracheal reconstruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1987; 96: 509-513
- 48 Green BT, Broughton WA, O`Conner JB. Marked improvement in nocturnal gastroesophageal reflux in a large cohort of patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 41-45
- 49 Hahn G, Riemann JF (Hrsg.). *Klinische Gastroenterologie.* Stuttgart, New York: Thieme Verlag 1996
- 50 Halstead LA. Gastroesophageal reflux: A critical factor in pediatric subglottic stenosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 May; 120(5): 683-688
- 51 Halstead LA. Role of gastroesophageal reflux in pediatric upper airway disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 120: 208–214
- 52 Hanson DG, Kamel PL, Kahrilas PJ. Outcomes of antireflux therapy for the treatment of chronic laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995; 104(7): 550-555
- 53 Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 34–39

- 54 Harper PC, Bergner A, Kaye MD. Antireflux treatment for asthma. Improvement in patients with associated gastroesophageal reflux. Arch-Intern-Med. 1987; 147: 56-60
- 55 Harrill WC, Stasney CR, Donovan DT. Laryngopharyngeal reflux: a possible risk factor in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 1999; 120(4): 598-601
- 56 Henderson RD, Woolf C, Marryatt G. Pharyngoesophageal dysphagia and gastroesophageal reflux. Laryngoscope. 1976; 86: 1531-1539
- 57 Herbst JJ, Book LS, Bray PF. Gastroösophageal reflux in the “near-miss” sudden infant death syndrome. Jpediatr. 1978; 92: 73-75
- 58 Hill J, Stuart RC, Fung HK. Gastroesophageal reflux, motility disorders and psychological profiles in the etiology of globus pharyngis. Laryngoscope. 1997; 107: 1373-1377
- 59 Hunt PS, Connell AM, Smiley-TB. The Cricopharyngeal Sphincter in Gastric Reflux. Gut. 1970; 11: 303-306
- 60 Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux. Am J Med. 2000; 108 (Suppl 4a): 120–125
- 61 Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. Am J Crit Care Med. 1994; 149: 160–167
- 62 Ingelfinger FJ. Esophageal Motility. Physiol Rev. 1958; 38: 533-584
- 63 Issing WJ, Tauber S, Folwaczny C. Diagnostik von refluxbedingten Beschwerden in HNO-Bereich mittels 2-Kanal-pH-Metrie. Laryngo-Rhino-Otol. 2003; 82: 347-352
- 64 Iyer VK, Pearman K, Raafat F. Laryngeal mucosal histology in laryngomalacia: the evidence for gastro-oesophageal reflux laryngitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1999 Aug 20; 49(3): 225-230
- 65 Jackson C. The Diaphragmatic Pinchcock in So-Called “Cardiospasm”. Laryngoscope. 1922; 32: 139-142
- 66 Jackson C. The Life of Chevalier Jackson : An Autobiography. Macmillan Co. New York. 1938: 229
- 67 Jacob P, Kahrilas PJ, Herzon G. Proximal esophageal pH-metry in patients with „reflux laryngitis“. Gastroenterology. 1991; 100 (2): 305-310

- 68 Jalal A, Payne HR, Jeyasingham K. The influence of age on gastro-oesophageal reflux: a re-appraisal of the DeMeester scoring system. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000 Oct; 18(4): 411-417
- 69 Jamieson GG, Duranceau A. *Gastroesophageal Reflux* W.B.Saunders Co., Philadelphia 1988: 281
- 70 Janson C, Gislason T, DeBacker W, Daytime sleepiness, snoring and gastro-oesophageal reflux amongst young adults in three European countries. *J Intern Med.* 1995; 237: 277-285
- 71 Janssens J, Vantrappen G. Pathophysiology of reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989; 156: 15-19
- 72 Jaspersen D, Diehl KL, Geyer P, Martens E. Diagnostischer Omeprazoltest bei Verdacht auf refluxassozierten chronischen Husten. *Pneumologie.* 1999; 53: 438–441
- 73 Jaspersen D, Kulig M, Labenz J. Prevalence of extraesophageal manifestations in gastroesophageal reflux disease – an analysis based on the ProGERD study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17: 1515–1520
- 74 Jaspersen D, Micklefield GM. Gastroösophagealer Reflux und assoziierte Atemwegserkrankungen. *Dtsch Arztebl.* 1997; 94: 915–916 [Heft 14]
- 75 Jaspersen D, Weber R, Diehl KL, Kind M, Arps H, Draf W. Ist die chronische Laryngitis Helicobacter-pylori-assoziiert? Ergebnisse einer prospektiven Studie. *Z Gastroenterol.* 1998; 36: 369–372
- 76 Jaspersen D, Weber R. Effect of omeprazole on the course of associated esophagitis and laryngitis. *J Gastroenterol.* 1996; 31: 765–767
- 77 Jaspersen D. Reflux-assoziierte Atemwegserkrankungen. *Dtsch Med Wschr.* 1996; 121: 449-452
- 78 Jaspersen-D, Weber-R, Issing-WJ. Refluxassozierte Atemwegserkrankungen aus der Sicht von Gastroenterologie, HNO und Pneumologie. *Dtsch Arztebl.* 2003; 100: A 3096-3102
- 79 Joelsson BE, DeMeester TR, Skinner DB. The role of the esophageal body in the antireflux mechanism. *Surgery.* 1982 Aug; 92(2): 417-424
- 80 Johnson LF, DeMeester TR. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol.* 1986; 8 Suppl 1: 52-58

- 81 Johnston N, Bulmer D, Gill GA. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003; 112: 481-491
- 82 Kadakia SC, Kikendall JW, Maydonovitch C, Johnson LF. Effect of cigarette smoking on gastroesophageal reflux measured by 24-h ambulatory esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol.* 1995 Oct; 90(10): 1785-1790
- 83 Kahrilas PJ, Dodds WJ, Dent J. Effect of Sleep, Spontaneous Gastroesophageal Reflux and a Meal on Upper Esophageal Sphincter Pressure in Normal Human Volunteers. *Gastroenterology.* 1987; 92: 466-471
- 84 Kahrilas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology.* 1996 Jun; 110(6): 1982-1996
- 85 Kambic V, Radsel Z. Acid posterior laryngitis. aetiology, histology, diagnosis and treatment. *J-Laryngol-Otol.* 1984; 98: 1237-1240
- 86 Katz PO. Ambulatory esophageal and hypopharyngeal pH monitoring in patients with hoarseness. *Am J Gastroenterol.* 1990 Jan; 85(1): 38-40
- 87 Kleemann D, Nofz S, Plank I, Schlottmann A. Prolonged healing process after endonasal nasal sinus surgery. Gastroesophageal reflux as a cause? *HNO.* 2005 Apr; 53(4): 333-336
- 88 Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classical gastroesophageal disease. *Ear Nose Throat.* 2002; 81 (Suppl 2): 7–9.
- 89 Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope.* 1991; 101 (4 Pt 2 Suppl 53): 1-78
- 90 Kuhn J, Toohill RJ, Ulualp SO. Pharyngeal acid reflux events in patients with vocal cord nodules. *Laryngoscope.* 1998 Aug; 108(8 Pt 1): 1146-1149
- 91 Lenz HJ, Ferrari-Taylor J, Isenberg JI. Wine and five percent ethanol are potent stimulants of gastric acid secretion in humans. *Gastroenterology.* 1983; 85: 1082-1087
- 92 Little FB, Koufman JA, Kohut RI. Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1985; 94: 516-519

- 93 Loehrl TA, Smith TL, Darling RJ, Torrico L, Prieto TE, Shaker R, Toohill RJ, Jaradeh SS. Autonomic dysfunction, vasomotor rhinitis, and extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 126: 382–387
- 94 LoPresti PA, Hilmi AM. Clinical Experience with a New Foroblique Fiber Optic Esophagoscope. *Am J Dig Dis.* 1964; 9: 690-697
- 95 LoPresti PA, Scherl ND, Greene L. Clinical Experience with a Glass-Fiber Gastroscope. *Am J Dig Dis.* 1962; 7: 95-101
- 96 Maldonado A, Diederich L, Castell DO. Laryngopharyngeal reflux identified using a new catheter design: defining normal values and excluding artefacts *Laryngoscope.* 2003 Feb; 113(2): 349-355
- 97 Matthews BL, Little JP, Mcguirt WF Jr, Koufman JA. Reflux in infants with laryngomalacia: results of 24-hour double-probe pH monitoring. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 Jun; 120(6): 860-864
- 98 Mattioli S, Pilotti V, Spangaro M. Relability of 24-hour home esophageal pH monitoring in diagnosis of gastrosephageal reflux. *Dig Dis Sci.* 1989; 34: 71-78
- 99 Meltzer SJ. On the Causes of the Orderly Progress of Peristaltic Movements in the Oesophagus. *Am J Physiol.* 1899; 2: 266-272
- 100 Mermoud E. Dilatation diffuse de l'oesophage sans rétrésissement organique. *Rev méd Suisse rom.* 1887; 7: 422-425
- 101 Miller FA, DoVale J, Gunther T. Utilization of Inlying pH-Probe for Evaluation of Acid-Peptic Diathesis. *Arch Surg.* 1964; 89: 199-203
- 102 Milstein CF, Charbel S, Hicks DM. Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers: impact of endoscopic technique (rigid vs. flexible laryngoscope). *Laryngoscope.* 2005 Dec; 115(12): 2256-2261
- 103 Morrison MD, Rammage L, Emami AJ. The irritable larynx syndrome *J Voice.* 1999; 13(3): 447-55
- 104 Morrison MD. Is chronic gastroesophageal reflux a causative factor in glottic carcinoma? *Otolaryngol Head Neck.* 1998; 99: 370–373
- 105 Moser G, Wenzel-Abatzi TA, Stelzeneder M. Globus sensation: pharyngoesophageal function, psychometric and psychiatric findings, and follow-up in 88 patients. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 1365-1373

- 106 Mosher HP. The Liver Tunnel and Cardiospasm. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1921; 30: 1065-1067
- 107 Orlando RC. Mechanisms of acid damage to oesophageal epithelium: role of the paracellular pathway. *J Intern Med Suppl.* 1990; 732: 53-57
- 108 Ossakow SJ, Elta G, Colturi T, Bogdasarian R, Nostrant TT. Esophageal reflux and dysmotility as the basis for persistent cervical symptoms. *Ann-Otol-Rhinol-Laryngol.* 1987; 96: 387-392
- 109 Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, Richter JE. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomised study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 3095–3098
- 110 Palombini BC, Castilhos Villanova OL, Araújo E, Gastal OL, Alt DC, Stolz DP, Palombini CO. A pathogenetic trial in chronic cough, asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest.* 1994; 116: 279–284
- 111 Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Smoking and gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000 Aug; 12(8):837-842
- 112 Parlier G, Roger G, Charritat JL, Tounian P, Girardet JP, Garabedian N, Fontane JL. Gastroesophageal reflux in infants with subchronic otitis media. *Ann Pediatr.* 1996; 43: 177–182.
- 113 Penzel T, Becker HF, Brandenburg U, Labunski T, Pankow W, Peter JH. Arousal in patients with gastro-oesophageal reflux and sleep apnoea. *Eur Respir J.* 1999; 14: 1266–1270.
- 114 Peters MN, Richardson CT. Stressfull life events, acid hypersecretion and ulcer disease. *Gastroenterology.* 1983; 84: 114-119
- 115 Phipps CD, Wood E, Gibson WS, Cochran WJ. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000; 126: 831–836
- 116 Poelmans J, Tack J, Feenstra L. Prospective study on the incidence of chronic ear complaints related to gastroesophageal reflux and on the outcome of antireflux therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002; 111: 933–938.
- 117 Pratt LW, Tobin WH, Gallagher RA. Globus Hystericus – Office evaluation by psychological testing with the MMPI. *Laryngoscope.* 1976; 86: 1540-1551

- 118 Roka R, Rosztoczy A, Izbeki F, Taybani Z, Kiss I, Lonovics J, Wittmann T. Prevalence of respiratory symptoms and diseases associated with gastroesophageal reflux disease. *Digestion*. 2005; 71(2): 92-96. Epub 2005 Mar 16
- 119 Rosanowski F, Eysholdt U. HNO-Manifestationen der Refluxkrankheit. *Internist*. 2003; 44: 63–68
- 120 Rosanowski F, Rabenstein T, Hahn EG. Refluxassoziierte Erkrankungen im HNO-Bereich. *Laryngo-Rhino-Otol*. 2001; 80: 487-496
- 121 Rozmanic V, Velepich M, Ahel V, Bonifacic D, Velepich M. Prolonged esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux in children with chronic tubotympanic disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 34: 278–280
- 122 Savary M. Value of esophagoscopy in the gastro-esophageal reflux syndrome. *Rev Med Suisse Romande*. 1965 Jan; 85: 64-72
- 123 Schlottmann A, Wilke W, Pahn J. 24-h-pH-Metrie des Hypopharynx. *HNO*. 1999 Feb; 47(2): 112-116
- 124 Schmidt C, Baumeister B. Die gastroösophageale Refluxkrankheit. *Dtsch Med Wschr*. 1999; 124: 59-66
- 125 Schmidt RF, Thews G. *Physiologie des Menschen*. 23.Aufl, Springer, Berlin Heidelberg. 1987
- 126 See CC, Newman LJ, Berezin S. Gastroesophageal reflux-induced hypoxemia in infants with apparent life-threatening events. *Am J Dis Child*. 1989; 143: 255-262
- 127 Shaker R, Milbrath M, Ren J. Esophagopharyngeal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology*. 1995; 109: 1575-1582
- 128 Smit CF, Mathus-Vliegen LM, Devriese PP, Van Leeuwen JA, Semin A: Monitoring of laryngopharyngeal reflux: influence of meals and beverages. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003; 112: 109–112
- 129 Smyrniotis NA, Irwin RS, Curley F. Chronic cough with a history of excessive sputum production. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Chest*. 1995; 108: 991–997.

- 130 Spencer J. Prolonged pH Recording in the Study of Gastroesophageal Reflux. *Br J Surg.* 1969; 56: 912-914
- 131 Stendal, C. *Practical guide to gastrointestinal function testing*, Blackwell publishing; Malden. 1997
- 132 Stiegemann GV, Pearlman NW, Teter A. Upper aerodigestive manifestation of Gastroesophageal Reflux. *Gastroenterology.* 1987; 92: 1654
- 133 Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA, Birchall JP, Pearson JP. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? *Laryngoscope.* 2002; 112: 1930–1934
- 134 Tileston W. Peptic Ulcer of the Oesophagus. *Am J Med Sci.* 1906; 132: 204-265
- 135 Tolia V. Gastroesophageal reflux and supraesophageal complications: really true or Ballyhoo? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 34: 269–273
- 136 Toohill RJ, Ulualp SO, Shaker R. Evaluation of gastroesophageal reflux in patients with laryngotracheal stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1998 Dec; 107(12): 1010-1014
- 137 Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R. Pharyngeal pH-monitoring in patients with posterior laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 120: 672-677
- 138 Ulualp, SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Possible relationship of gastroesophagopharyngeal acid reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. *Am J Rhinol.* 1999; 13: 197–202.
- 139 Vaezi MF. Gastroesophageal reflux disease and the larynx. *J Clin Gastroenterol.* 2003 Mar; 36(3): 198-203
- 140 Velepici M, Rozmanic V, Velepici M, Bonifacic M. Gastroesophageal reflux, allergy and chronic tubotympanic disorders in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000; 55: 187–190.
- 141 Verma S, Jackson W, Floum S, Giaffer MH. Gastroesophageal reflux before and after *Helicobacter pylori* eradication. A prospective study using ambulatory 24-h esophageal pH monitoring. *Dis Esophagus.* 2003; 16(4): 273-278
- 142 Vincent DA Jr, Garrett JD, Radionoff SL, Reussner LA, Stasney CR. The proximal probe in esophageal pH monitoring: development of a normative database. *J Voice.* 2000 Jun; 14(2): 247-254

- 143 Wang JH, Luo JY, Dong L, Gong J, Zuo AL. Composite score of reflux symptoms in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2004 Nov 15; 10(22): 3332-3335
- 144 Ward PH, Berci G. Observations on the pathogenesis of chronic non-specific pharyngitis and laryngitis *Laryngoscope.* 1982; 92: 1377-1382
- 145 Ward PH, Hansen DG. Reflux as an etiological factor of carcinoma of the laryngopharynx. *Laryngoscope.* 1988; 98: 1195-1199
- 146 Ward PH, Zwitman D, Hanson D. Contact ulcers and granulomas of the larynx: new insights into their etiology as a basis for more rational treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1980; 88: 262-269
- 147 Weber R, Jaspersen D, Deubel M, Keerl R, Schick B, Draf W. Chronische Laryngitis und gastroösophagealer Reflux. *Med Welt.* 1997; 48: 183–185.
- 148 Wiener GJ, Copper JB, Wu WC. Is hoarseness an atypical manifestation of gastroesophageal reflux (GER)? An ambulatory 24 hour pH study. *Gastroenterology.* 1986; 90A: 1691 Abstract
- 149 Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC. Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease, documentation with 24-H ambulatory pH monitoring. *Am J Gastroenterol.* 1989; 84: 1503–1507
- 150 Wilson JA, White A, von Haacke NP. Gastroesophageal reflux and posterior laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1989; 98(6): 405-410
- 151 Winans CS. The Pharyngoesophageal Closure Mechanism: A Manometric Study. *Gastroenterology.* 1972; 63: 768-735
- 152 Winkelstein A. Peptic Esophagitis. A New Clinical Entity. *JAMA.* 1935; 104: 906-909
- 153 Woo P, Noordzij P, Ross JA. Association of esophageal reflux and globus symptom: comparison of laryngoscopy and 24-hour pH manometry. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996; 115(6): 502-7
- 154 Wright RA, Hurwitz AL. Relationship of hiatal hernia to endoscopically proved reflux esophagitis. *Dig Dis Sci.* 1979; 24: 311-313
- 155 Yellon RF, Szeremeta W, Grandis JR. Rol of Subglottic Injury, Gastric Juice, and Peptide Growth Factors in a Porcine Model. *Int Anesth Clin.* 1997; 35: 115-126
- 156 Ylitalo R, Lindestad P, Hertegard S. Pharyngeal and laryngeal symptoms and signs related to extraesophageal reflux in patients with heartburn in

- gastroenterology practice: a prospective study. Clin Otolaryngol. 2005 Aug; 30(4): 347-352
- 157 Ylitalo R, Ramel S. Extraesophageal reflux in patients with contact granuloma: a prospective controlled study. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2002 May; 111(5 Pt 1): 441-446

7. Thesen

1. Die Tatsache, dass die gastroösophageale Refluxkrankheit mit Symptomen oder Befunden im HNO-Bereich oder Atemwegsbeschwerden in ursächlichem Zusammenhang stehen kann, ist in der Literatur allgemein anerkannt.
2. Trotz der zentralen Bedeutung der Langzeit-pH-Metrie des Hypopharynx bei der Aufklärung refluxassoziierter extraösophagealer Erkrankungen gibt es bislang keine klaren Durchführungs- und Auswertungskriterien für diese Untersuchung. Die Vielzahl der Daten in der internationalen Literatur ist deshalb nur eingeschränkt interpretierbar und kaum zu vergleichen.
3. Die vorliegende Arbeit stellt die Messergebnisse der Langzeit-pH-Metrie an einer großen Patientengruppe (n=545) unter besonderer Berücksichtigung strenger Auswertungskriterien dar.
4. Es wurde untersucht, ob es einen geeigneten Wert gibt, die Refluxepisoden insbesondere im Hypopharynx zu beschreiben.
5. In einem zweiten Teil der Arbeit wurde an einer kleineren Patientengruppe (n=114) untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen angegebenen extraösophagealen Beschwerden und dem Auftreten von gastroösophagealem bzw. gastropharyngealem Reflux besteht. Zusätzlich berücksichtigt wurde das Symptom Sodbrennen und der mögliche Einfluss von Nikotin.
6. Zur quantitativen Beschreibung der Messergebnisse der Langzeit-pH-Metrie wurde der Refluxwert berechnet. Im untersuchten Patientengut betrug er im Mittel 1,6 [0-62,4] für die Messung im Hypopharynx und 25,0 [0-1043,0] für die Messung im Ösophagus.
7. Neuere Software-Versionen erlauben die Auswertung mit dem Reflux-Area-Index (RAI). Dieser Wert ist mit dem Refluxwert vergleichbar. Der angegebene Umrechnungsfaktor ist zu beachten. Der Reflux-Area-Index der gesamten Messperiode entspricht dem sechsfachen Refluxwert.

8. Die empirischen Verteilungen des Refluxwertes im Hypopharynx und im Ösophagus sind vergleichbar asymmetrisch linkssteil. Aus der empirischen Verteilung der Refluxwerte im Hypopharynx (n=545) wurde das 95%-Perzentil mit 7,25 ermittelt.
9. Der Refluxwert ist im Gegensatz zu anderen Messparametern geeignet, das Messergebnis der Langzeit-pH-Metrie durch einen Zahlenwert abzubilden, weil er die Mahlzeiten ausschließt und sowohl Dauer als auch Amplitude der registrierten Refluxepisoden berücksichtigt.
10. Pseudorefluxe und technische Artefakte müssen konsequent bei der Beurteilung des Messergebnisses der Langzeit-pH-Metrie ausgeschlossen werden, da sie zu falsch positiven Ergebnissen mit z.T. hohen Messwerten führen können.
11. Der DeMeester-Wert ist nicht geeignet, den gastropharyngealen Reflux quantitativ zu beschreiben.
12. Der Refluxwert im Hypopharynx wird wesentlich beeinflusst durch die Dauer der gastropharyngealen Refluxepisoden, nicht durch die Anzahl der aufgetretenen Refluxepisoden.
13. Der Refluxwert im Ösophagus ist bei Frauen und Männern etwa gleich. Im Hypopharynx dagegen ist der Refluxwert bei den Männern durchschnittlich etwa doppelt so hoch.
14. Es konnten keine signifikanten Unterschiede der Refluxwerte in Abhängigkeit vom Alter der Patienten festgestellt werden.
15. Gastroösophagealer Reflux tritt in liegender Position seltener auf als in aufrechter Position.
16. Gastroösophagealer Reflux erreicht in liegender Position seltener den Hypopharynx als in aufrechter Position.

17. Die einzelnen Refluxepisoden dauern in liegender Position länger als in aufrechter Position. Dies trifft für die Refluxepisoden in den Ösophagus und in den Hypopharynx zu.
18. Im untersuchten Patientengut konnte keine Korrelation zwischen Messergebnissen im Ösophagus und Hypopharynx festgestellt werden. Dies bedeutet, dass aus Ergebnissen der Langzeit-pH-Metrie des Ösophagus nicht auf zu erwartende Ergebnisse für die Messung im Hypopharynx geschlossen werden kann.
19. Patienten ohne extraösophageale Beschwerden haben signifikant geringere Refluxwerte als Patienten in der Gesamtgruppe mit extraösophagealen Beschwerden.
20. Zwischen einzelnen von den Patienten angegebenen extraösophagealen Symptomen und dem Auftreten von Reflux bis in den Hypopharynx besteht kein Zusammenhang, auch nicht in der Gruppe der Patienten mit höheren Refluxwerten.
21. Einzelne von den Patienten angegebene extraösophageale Symptome stehen nicht im Zusammenhang mit dem Auftreten von gastroösophagealem Reflux, einem positiven Messergebnis im Sinne des DeMeester-Wertes, dem Auftreten von Reflux bis in den Hypopharynx in liegender Position oder dem Messwert des Säurerefluxflächenindex während der Mahlzeitenperiode im Hypopharynx (sauren Mahlzeiten).
22. Patienten mit gastroösophagealem oder gastropharyngealem Reflux geben ebenso häufig Sodbrennen an, wie Patienten ohne Reflux.
23. Patienten, die Sodbrennen angeben, haben im Ösophagus signifikant höhere Refluxwerte, als Patienten ohne Sodbrennen, nicht jedoch im Hypopharynx. Es besteht also kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von gastropharyngealem Reflux und der Angabe von Sodbrennen.

24. Mit zunehmender Häufigkeit des Auftretens von Sodbrennen werden im Ösophagus und im Hypopharynx keine höheren Refluxwerte gemessen.
25. Es haben signifikant mehr Raucher Reflux bis in den Hypopharynx als Nichtraucher. Raucher haben signifikant höhere Refluxwerte im Hypopharynx, nicht jedoch im Ösophagus.
26. Es haben signifikant mehr Raucher Sodbrennen als Nichtraucher.

II Anhang

		Perzentile						
		5	10	25	50	75	90	95
Gewichtetes Mittel (Definition 1)	Refluxwert Hy	,0000	,0000	,0000	,0000	,7253	3,3964	7,2458
Tukey-Angelpunkte	Refluxwert Hy			,0000	,0000	,7202		

Abb.56 Deskriptive Statistik: Perzentile der Verteilung der Refluxwerte im Hypopharynx

Refluxgruppen Hy * Sodbrennen Kreuztabelle

Anzahl

		Sodbrennen		Gesamt
		kein Sodbrennen	Sodbrennen	
Refluxgruppen Hy	Refluxwert=0	22	38	60
	Refluxwert>0	21	33	54
Gesamt		43	71	114

Abb.57 Kreuztabelle: Es lässt sich kein signifikantes Vorkommen von Sodbrennen bei Patienten mit Refluxwerten =0 oder >0 zeigen.

Nikotin * Sodbrennen Kreuztabelle

Anzahl

		Sodbrennen		Gesamt
		kein Sodbrennen	Sodbrennen	
Nikotin	NR	39	54	93
	Raucher	4	17	21
Gesamt		43	71	114

Abb.58 Kreuztabelle: Es haben signifikant mehr Raucher Sodbrennen als Nichtraucher ($p=0,042$).

Nikotin * Refluxgruppen Hy Kreuztabelle

Anzahl

		Refluxgruppen Hy		Gesamt
		Refluxwert=0	Refluxwert>0	
Nikotin	NR	54	39	93
	Raucher	6	15	21
Gesamt		60	54	114

Abb.59 Kreuztabelle: Es haben signifikant mehr Raucher Refluxwerte >0 als Nichtraucher ($p=0,014$).

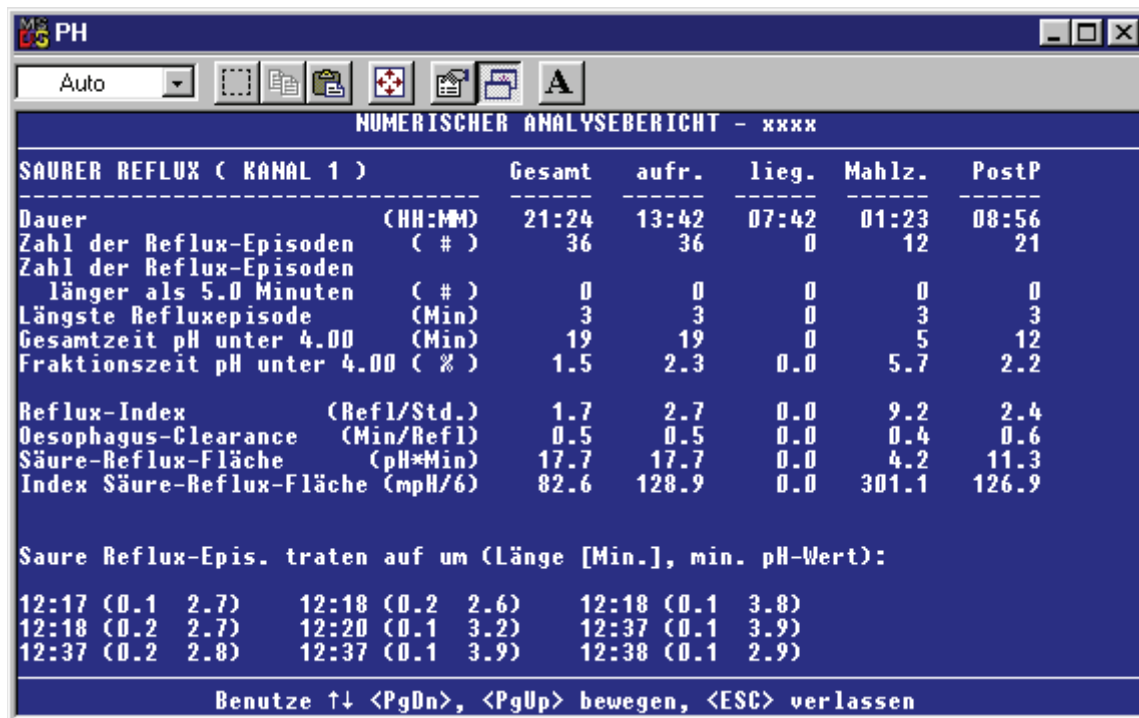


Abb.60 Numerischer Analysebericht der Langzeit pH-Metrie (Darstellung der Messergebnisse im Hypopharynx)

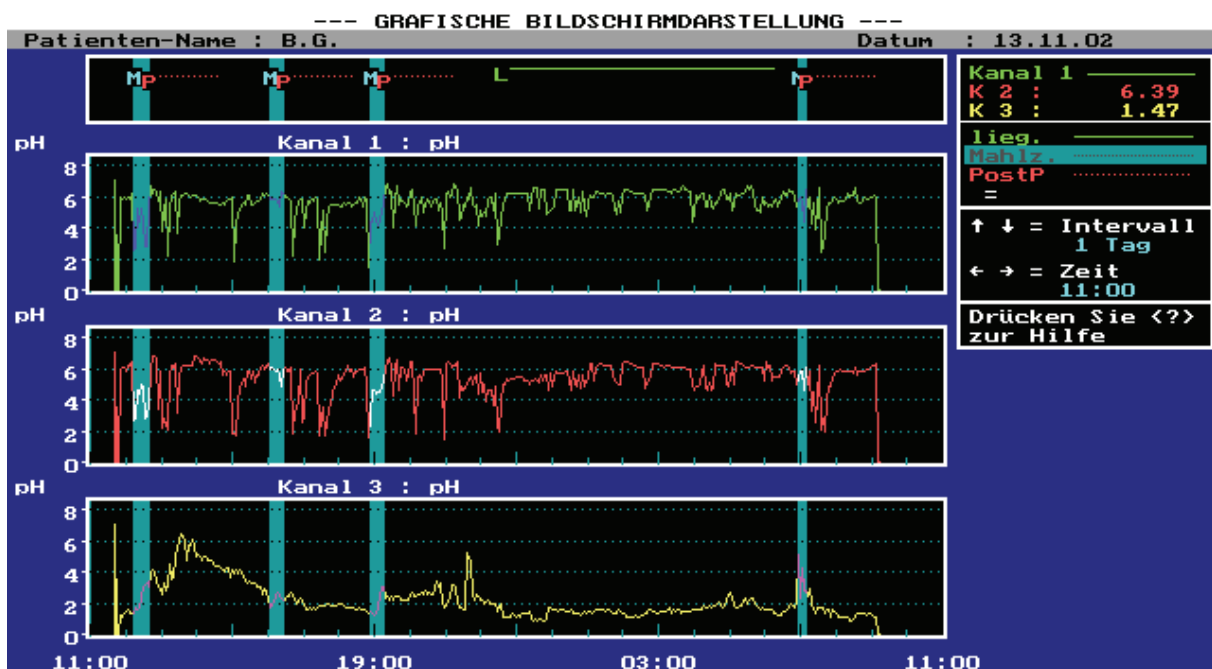


Abb.61 Grafische Darstellung der Langzeit pH-Metrie Zeitfenster 24h (Mahlzeitenperioden markiert)



Abb.62 Darstellung von Pseudorefluxen, ausgelöst durch Nahrungsaufnahme im Selbstversuch

Tabelle 33 Aufgenommene Nahrungsmittel und deren zeitliche Zuordnung im Selbstversuch

Nahrungsmittel	Uhrzeit
Salami	10:22
Salzstange	10:25
Apfel	10:27
Mandarine	10:30
Banane	10:34
Joghurt	10:36
Schokolade	10:40
Mineralwasser	10:42
Cola	10:44
Apfelsaft	10:47
Zitronensaft	10:53
Bier	11:00
Weißwein	11:03
Rotwein	11:09
Kaffee	11:14
Fruchtbonbon	11:18

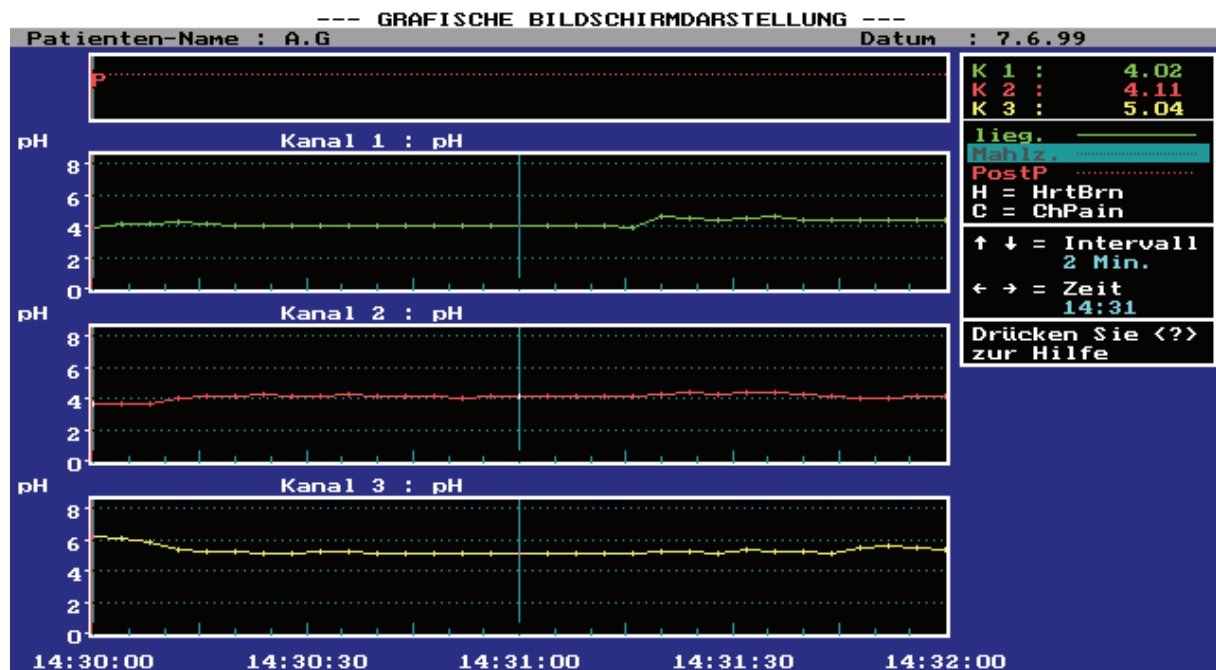


Abb.63 Aufzeichnung der pH-Metrie, Beispiel: 5 Refluxepisoden, Messdauer $_{pH<4}$ =0 im Hypopharynx, dargestelltes Zeitfenster: 2 min

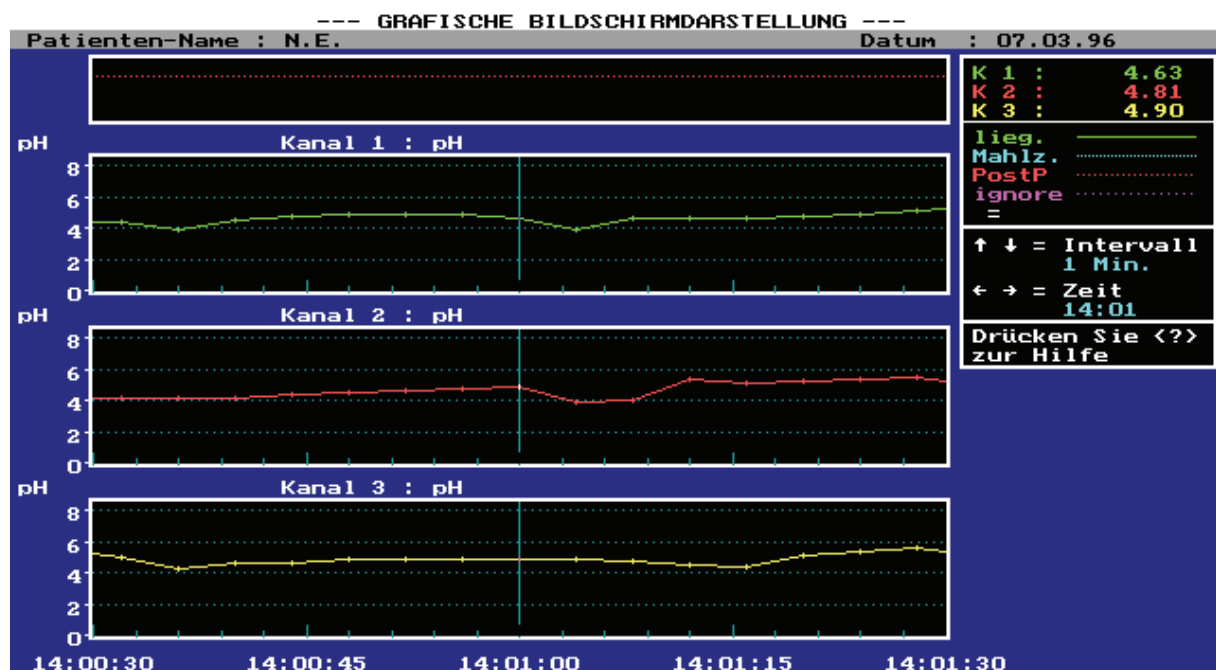


Abb.64 Aufzeichnung der pH-Metrie, Beispiel: zwei Refluxepisoden, Refluxwert =0 im Hypopharynx, dargestelltes Zeitfenster: 1 min

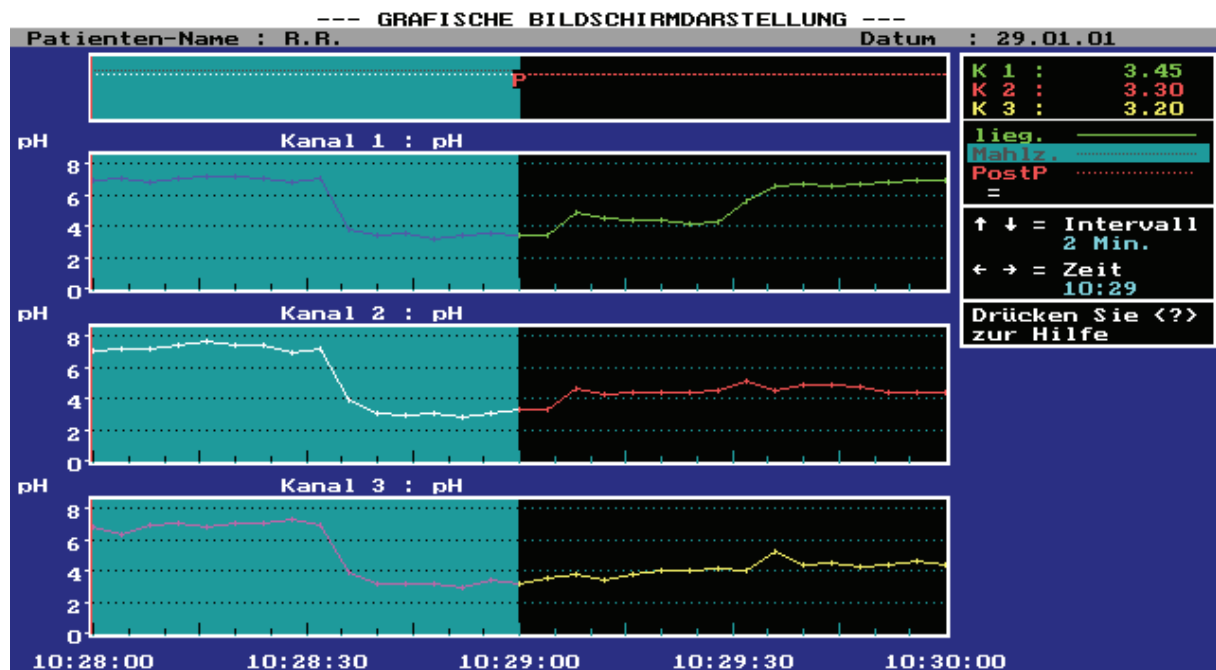


Abb.65 Aufzeichnung der pH-Metrie, Beispiel: Anzahl Refluxepisoden =0, Refluxwert >0 im Hypopharynx, dargestelltes Zeitfenster: 2 min

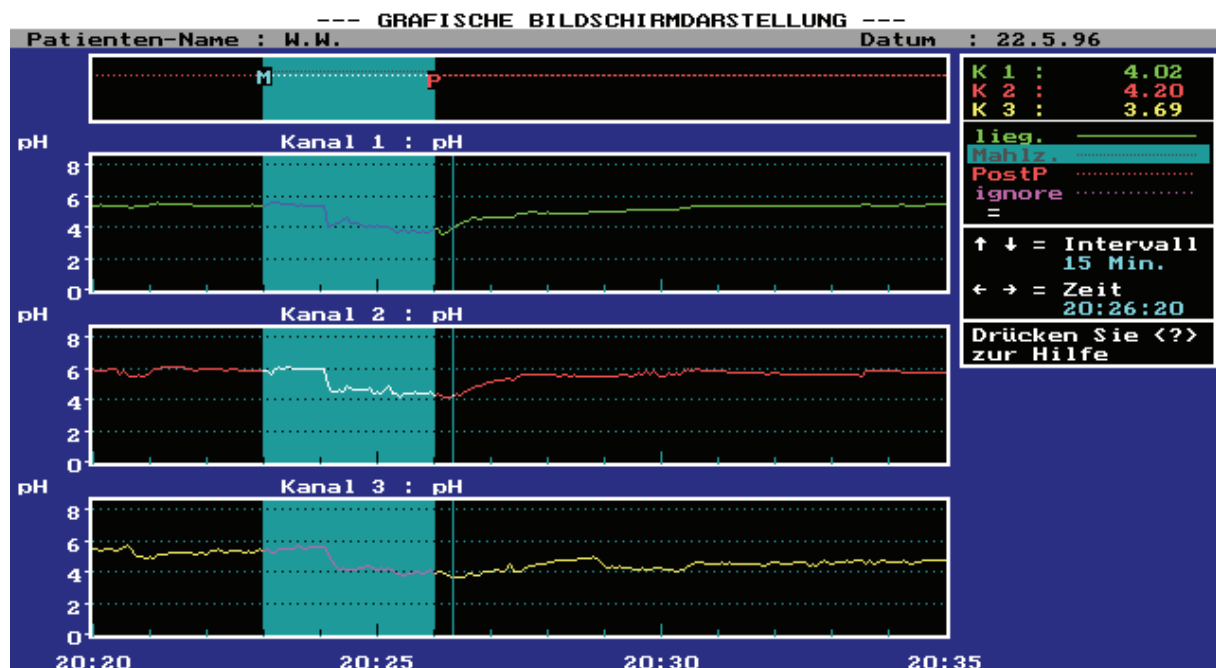


Abb.66 Aufzeichnung der pH-Metrie, Beispiel: Refluxwert im Ösophagus =0, im Hypopharynx >0, dargestelltes Zeitfenster: 15 min

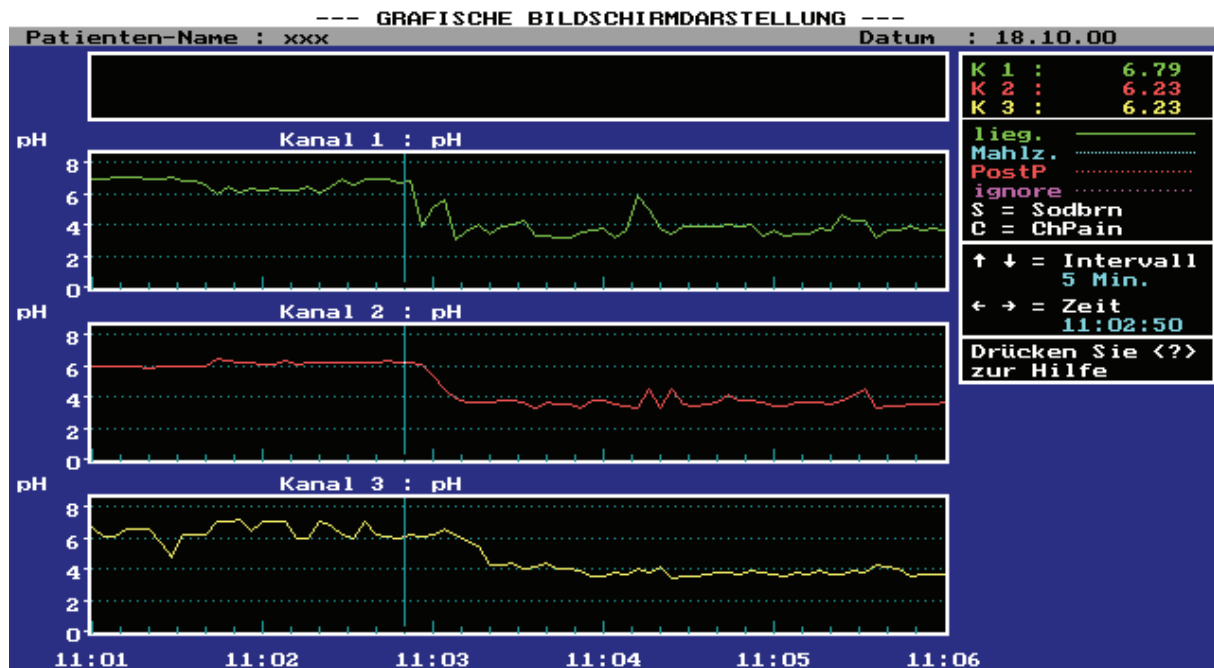


Abb.67 Aufzeichnung eines Pseudorefluxes, der pH-Abfall beginnt im Hypopharynx

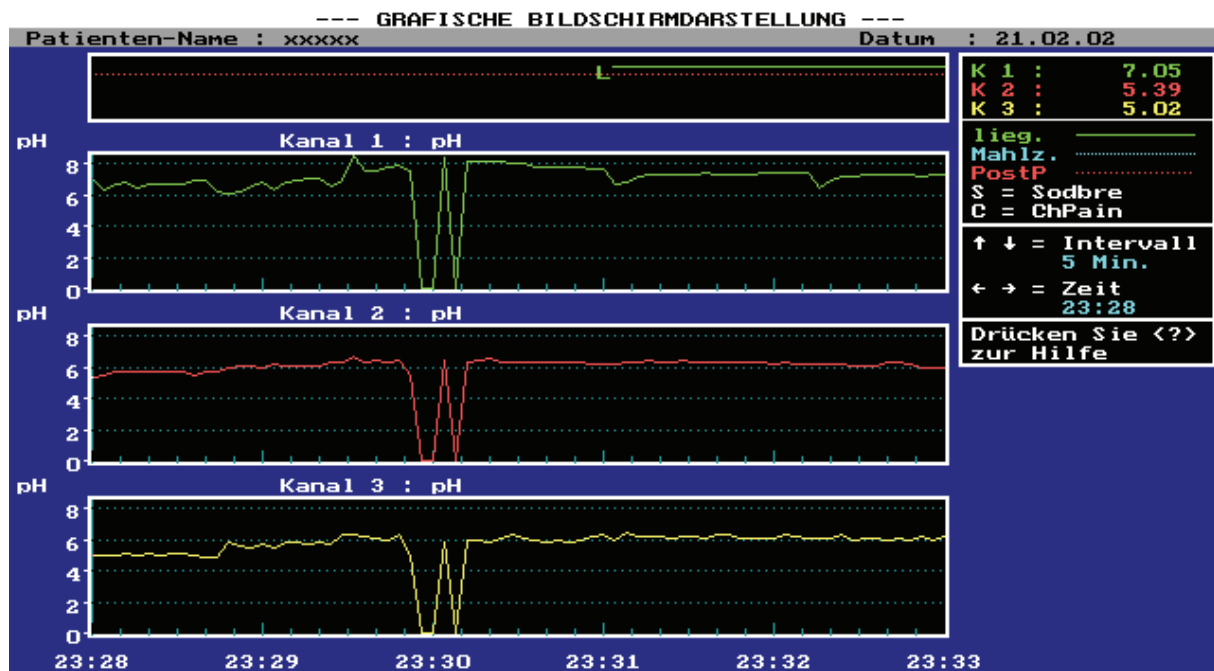


Abb.68 Aufzeichnung eines technischen Artefaktes im Zeitfenster 5 min

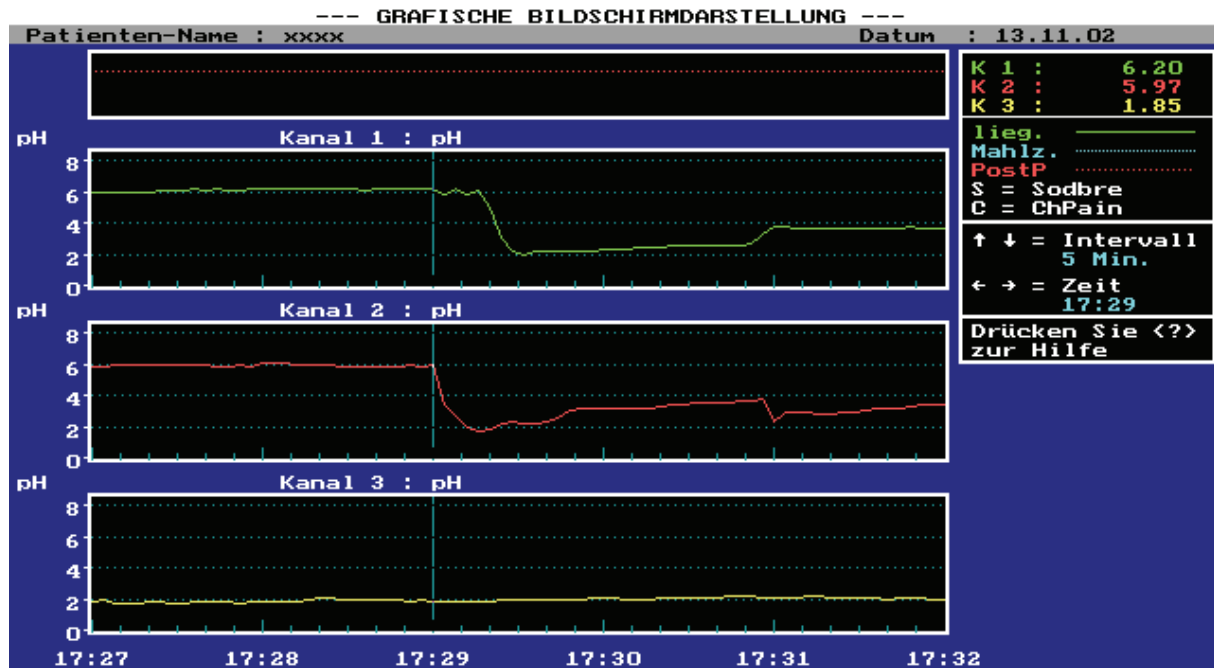


Abb.69 Aufzeichnung einer Refluxepisode im Zeitfenster 5 min

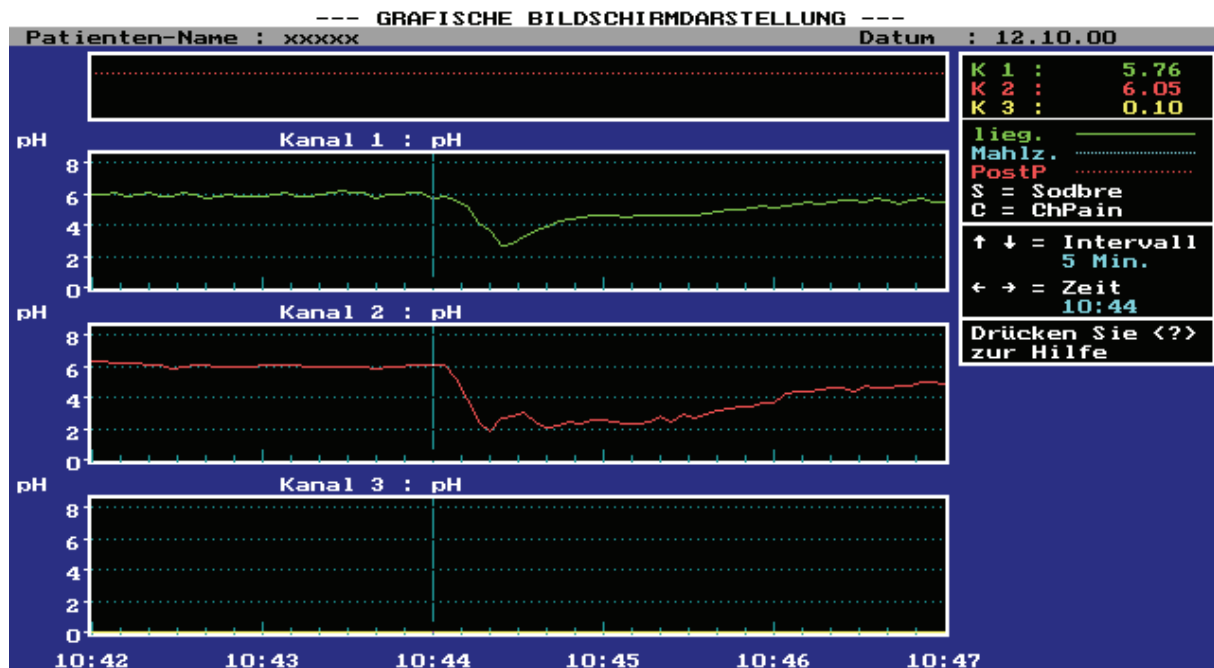


Abb.70 Aufzeichnung einer Refluxepisode mit gleichzeitigem pH-Abfall im Hypopharynx und Ösophagus aber größerer Amplitude und längerer Dauer im Ösophagus

Anamnesebogen 1

.....
Name, Vorname

.....
Pat. ID

.....
Datum

Sehr geehrte Patientin/ sehr geehrter Patient,

die von Ihnen angegebenen Beschwerden werden möglicherweise durch das Aufsteigen von Magensäure in die Speiseröhre verursacht. Um die von uns erhobenen Befundergebnisse besser beurteilen zu können, bitten wir Sie, die folgenden Fragen sorgfältig zu beantworten.

		ja	nein
Ist Ihr stimmliches Wohlbefinden beeinträchtigt ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wie benoten Sie Ihr stimmliches Wohlbefinden (0-4)*	<input type="text"/>		
Ist die Belastungsdauer Ihrer Stimme eingeschränkt ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wie benoten Sie die Belastungsdauer Ihrer Stimme (0-4)*	<input type="text"/>		
Leiden Sie unter Heiserkeit ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Seit wann ?	<input type="text"/>		
Räuspern Sie sich häufig ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie Mißempfindungen oder ein Fremdkörpergefühl im Hals ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hat sich Ihre Stimmlage verändert ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Versagt Ihre Stimme gelegentlich ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schildern Sie mit wenigen Worten den Schwerpunkt Ihrer Beschwerden			

- * 0 sehr gut
 1 gut
 2 zufriedenstellend
 3 schlecht
 4 sehr schlecht

	ja	nein
Haben oder hatten Sie Sodbrennen ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
wie häufig? (0-4)* ²	<input type="checkbox"/>	
seit wann?	<input type="text"/>	
besonders nachts	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
besonders nach den Mahlzeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Müssen Sie häufig Luft aufstoßen ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie Schluckbeschwerden ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verspüren Sie gelegentlich einen salzigen oder seifigen Geschmack ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verspüren Sie gelegentlich ein Brennen der Zunge ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leiden Sie unter Mundgeruch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leiden Sie unter Reizhusten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es Speisen oder Getränke, die Sie nicht vertragen oder meiden ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
wenn ja - welche ?	<input type="text"/>	
<input type="text"/>		
Wurde bei Ihnen eine Erkrankung von Magen / Speiseröhre festgestellt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
wenn ja- wann und welche ?	<input type="text"/>	
<input type="text"/>		

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
wenn ja - welche ?	<input type="text"/>	
<input type="text"/>		

- *² 0 nie
 1 sehr selten
 2 gelegentlich
 3 täglich
 4 mehrmals täglich

zusätzliche Informationen, Ergänzungen
<input type="text"/>

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne andere als die angegebenen Hilfsmittel abgefasst habe.

Die aus anderen Quellen wörtlich oder sinngemäß übernommenen Gedanken sind kenntlich gemacht.

Diese Arbeit wurde in gleicher oder ähnlicher Form bisher bei keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Axel Schlottmann